MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

FTIZIOLOGIE

GHID

pas
we act today for tomorrow's future!

MINISTERUL SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIŢANU"

FTIZIOLOGIE

GHID

Chişinău, 2011

CZU: 616.24.-002.5:616-074

Ghid realizat de:

Constantin Iavorschi, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu", Catedra Pneumoftiziologie

Aurelia Ustian, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu", Catedra Pneumoftiziologie

Valentina Vilc, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu" , Catedra Pneumoftiziologie

Stela Kulciţkaia, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu", Catedra Pneumoftiziologie

Alexandru Zbanţ, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu" , Catedra Pneumoftiziologie

Timo Ulrich, Fondaţia Koch-Mechnicov, Berlin, Germania

Valeriu Crudu, IMSP Institutul Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc", Laboratorul microbiologia şi morfologia tuberculozei

Lucrarea dată este elaborată în conformitate cu cerinţele didactice actuale ale pedagogiei şi corespunde cu planul de studii şi programa analitică la *Ftiziopneumologie* pentru studenţii Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu".

Recenzenţi oficiali:

Sergiu Matcovschi, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu"

Dmitri Sain, IMSP Institutul Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc"

Aceasta ediţie a apărut datorită suportului proiectului "Fortificarea controlului tuberculozei în Moldova", implementat de Centrul de Politici şi Analize în Sănătate şi finanţat de Fondul Global de combatere a SIDA, Tuberculozei şi Malariei.

CUPRINS

Abrevieri

Nr	Abrevieri	Denumire deplină
1	ABG	Antibiograma
2	BAAR	Bacili Acido-Alcoolo-Rezistenţi
3	BMRC	Consiliul medical britanic de cercetare
4	BSC	Biosafety cabinet
5	CR	Cameră de recoltare a produselor patologice
6	CSB/BSB	Cabinet de Securitate Biologică / Boxă de Securitate Biologică
7	DOT	Tratament direct observat
8	DOTS	Direct Observed Treatment Short course, eng
9	DOTS Plus	Strategia OMS pentru controlul tuberculozei multirezistente
10	HIV	Virusul Imunodeficienţei Umane
11	IFP	Institutul de Ftiziopneumologie
12	IRA	Infecţia respiratorie acută
13	IUATLD	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
14	LAM	Lipoarabinomananul
15	LJ	Lowenstein-Jensen
16	LNR	Laborator Naţional de Referinţă
17	MBT	Mycobacterium tuberculosis
18	MDR TB	Tuberculoza multirezistentă
19	MNTB/NTBM	Micobacterii non-tuberculoase/ non-tuberculosis mycobacteria
20	MOTT	Mycobacteria Other Than Tuberculosis, eng
21	MS	Ministerul Sănătăţii
22	OMS	Organizaţia Mondială a Sănătăţii
23	PCR	Reacţie de polimerizare în lanţ
24	PKC	Proteinkinaza C
25	PNCT	Programul Naţional de Control al Tuberculozei
26	SCCTB	Simptoame clinice caracteristice tuberculozei
27	SIDA	Sindromul Imunodeficienţei Umane
28	TB	Tuberculoza
29	TNFα	Tumor necrosis factor-alpha

Abrevieri ale preparatelor antituberculoase

Abrevieri	Denumire deplină	Abrevieri	Denumire deplină
Am	Amicacină	Lzd	Linezolid
Amx/Cv	Amoxillina clavunalat	Mfx, Moxi	Moxifloxacină
Cfx, CPX, Q	Ciprofloxacină	Ofx, O	Ofloxacină
Cfz	Clofazimină	P, Z, Pzm	Pirazinamidă
Clr	Claritromicină	PAS	Acid para-aminosalicilic
Cm	Capreomicină	Pto, Ptm	Prothionamidă
Cs	Cicloserină	R, RMP	Rifampicină
E, Emb	Etambutol	RFB	Rifabutin
Eto, Etm, Et	Ethionamidă	S, Sm	Streptomicină
Gfx, Gati	Gatifloxacină	Thz	Tiacetazonă
H, Hin	Izoniazidă	Th	Tiosemicarbazon
Km	Kanamicină	Trd	Terizidon
Lfx	Levofloxacină	Vi	Viomicină

INTRODUCERE

Tuberculoza astăzi rămâne a fi şi un pericol de sănătate publică pentru cea mai mare parte a populaţiei planetei, fiind o boală cu o morbiditate şi o letalitate ridicată. Ea este a doua maladie printre bolile infecţioase ce duc la mortalitatea adulţilor, numărând anual în lume aproximativ 2 milioane de decesuri. Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a declarat tuberculoza o urgenţă globală. Conform datelor OMS 1/3 din populaţia globului este infectată cu *M.tuberculosis*.

Cauzele care au contribuit la creşterea bruscă a indicilor epideometrici ai acestei infecţii în majoritatea ţărilor sunt multiple: diminuarea rezistenţei generale a sănătăţii, radiaţia, poluarea mediului înconjurător, migraţia, infecţia HIV/SIDA ş. a.

În Republica Moldova incidenţa şi mortalitatea tuberculozei s-a majorat de 3-4 ori din anul 1990 până în prezent. Moldova este printre ţările cele mai afectate de tuberculoză din Europa. În republică este implementată strategia DOTS, care stă la baza Programului Naţional de control al tuberculozei. Depistarea şi diagnosticul pacienţilor cu tuberculoză este efectuat de mai mulţi lucrători medicali din domeniul ocrotirii sănătăţii, dar preponderent de către medicina primară (medicii de familie) şi serviciul ftiziopneumologic.

Pregătirea studenţilor la medicina de familie şi a celorlalţi specialişti în pneumoftiziologie este îndreptată spre însuşirea programului consolidat în cadrul Universităţii de Medicină.

Ghidul de faţă cuprinde într-o formă integrală toate aspectele ce ţin de problemele tuberculozei. Materialul expus în acest ghid corespunde cerinţelor actuale prevăzute de programul universitar de studii şi poate fi utilizat ca material didactic pentru instruirea cadrelor universitare şi postuniversitare în controlul tuberculozei la facultatea de Pneumoftiziologie a Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie. Ghidul prezintă interes şi pentru alţi specialişti care sunt preocupaţi de problemele contemporane în tuberculoză şi în special de metodele contemporane de depistare şi diagnostic, tratament, monitorizare şi supraveghere epidemiologică a tuberculozei. Lucrarea dată va putea fi ulterior modificată şi adaptată la cerinţele curente ale instituţiilor de învăţământ de profil, reieşind din evoluţia situaţiei epidemice a tuberculozei, cât şi pe măsura acumulării de noi informaţii privind metodele de diagnostic, profilaxie şi tratament ale acestei infecţii.

Suntem convinşi că lucrarea de faţă nu realizează pe deplin nici intenţiile autorilor, nici exigenţele cititorilor. Am considerat, totuşi, că apariţia sa este mai importantă decât eventualele imperfecţiuni pe care le cuprinde. De aceea vom fi îndatoraţi celor care vor contribui prin sugestii la îmbunătăţirea unei viitoare ediţii.

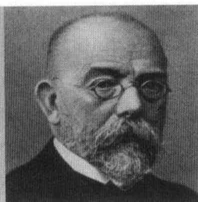
1. ISTORICUL TUBERCULOZEI

Definiţia. Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă de lungă durată cu afectarea întregului organism, cu o localizare preponderent pulmonară.

Cunoscută din antichitate, tuberculoza este atestată pe scheletele mumiilor faraonilor egipteni cu 3000 ani înaintea erei noastre. Cunoştinţele despre tuberculoză sunt legate de descrierile clinice ale lui Hipocrate, Avicenna, Galen. Hipocrate a descris formele avansate de tuberculoză care se manifestau prin febră, inapetenţă, scădere ponderală, transpiraţii nocturne, astenizare. Boala a fost numită "ftizie", de la cuvântul grec "phthizis", ceea ce înseamnă topire, slăbire somatică. Această etapă empirică a durat până în secolul X1X, când a început să se dezvolte etapa anatomo-morfologică. Primii savanţi care au descris unitatea morfologică a procesului tuberculos au fost savanţii francezi Bayle şi Laennec (1781-1826) care au numit-o "tuberculum" în limba latină, fapt ce a dat numirea bolii – tuberculoza. Neştiind că tuberculoza este o boală infecţioasă ambii savanţi nu s-au protejat şi au a decedat din cauza acestei maladii. Laennec a mai descoperit stetoscopul şi metoda de auscultaţie în medicină.

În a. 1865 medicul militar francez J.Villemin demonstrează experimental pe animale caracterul infecţios al tuberculozei şi pericolul contagios al bolnavilor.

Însă cea mai mare descoperire avea să fie efectuată de către savantul german Robert Koch a agentului patogen al tuberculozei la 24 martie 1882, care a pus bază etapei bacteriologice în dezvoltarea cunoştinţelor despre această boală.


Robert Koch

In a.1890 R. Koch propune omenirii tuberculina şi pune baza dezvoltării etapei alergologice în diagnosticarea tuberculozei.

În a.1895 savantul german Conrad Rhoentgen descoperă razele "X", iar metoda radiologică devine importantă în depistarea precoce a bolnavilor de tuberculoză.

Folosind tuberculina lui R. Koch savantul Von K.Pirquet (Viena) propune proba tuberculinică cutanată, iar în anul 1908 Charles Mantoux-proba tuberculinică intradermală, care este folosită şi astăzi în diagnosticarea tuberculozei la copii.

Pe parcursul a 13 ani 2 savanţi francezi (A.Calmette şi G.Guerin) efectuează treceri succesive pe medii de cultură (251) cartofi glicerinaţi şi bilă de bou tipul bovin de micobacterii şi în a. 1921 au adus la cunoştinţa omenirii crearea unui vaccin viu atenuat pentru vaccinarea contra tuberculozei.

Cele mai mari descoperiri în domeniul tratamentului tuberculozei au fost descrise în secolul XX. În a. 1943 savantul american I. S.A.Waksman a descoperit streptomicina. În a. 1949 a apărut un alt medicament antituberculos – acidul paraamino-salicilic (PAS).

În a. 1952 a fost descoperită **izoniazida** (hidrazida acidului izonicotinic). Izoniazida, streptomicina şi PAS au constituit în anii terapiei "clasice" medicamentele esenţiale ale tratamentului. În perioada terapiei clasice izoniazida a constituit medicamentul primar cu rol conducător (leading drug), în timp ce streptomicina şi PAS jucau rolul de "parteneri" ai izoniazidei, asociaţi în primul rând cu scopul de asigurare a prevenirii apariţiei rezistenţei.

Această combinaţie a avut succes în tratament, însă partea rea consta în termenul lung de administrare (12 – 18 luni). Spre sfârşitul anilor 1960 terapia a intrat în impas, rata vindecărilor devenise de 60-80% ,iar cursul epidemiei tuberculoase nu se schimba radical.

La începutul anilor 1970 italienii au propus **rifampicina** şi astfel a început perioada "terapiei moderne". Odată cu apariţia **pirazinamidei** şi apoi a **etambutolului** a fost deschisă calea către introducerea terapiei "de scurtă durată" care contribuie la o eficacitate înaltă de tratament. Însă pe parcursul ultimilor decenii au apărut mulţi factori ce provoacă o nouă criză a terapiei antituberculoase.

În a. 1993, OMS, observând fenomenul de creştere a tuberculozei pe plan mondial, a declarat tuberculoza "o urgenţă globală".

Sfârşitul unei perioade de timp îndeamnă, întotdeauna, la analiza evenimentelor lăsate în urmă, dar duce cu gândul şi la perspective. Cu atât mai mult începutul unui secol impune meditaţia asupra fenomenelor sau acţiunilor care deja s-au produs, obligând însă şi la schiţarea unor proiecte de viitor.

2. EPIDEMIOLOGIA TUBERCULOZEI

2.1. INCIDENŢA TUBERCULOZEI ÎN LUME, ÎN EUROPA ŞI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

La etapa actuală în lume ~~în lume~~ există mai mulţi pacienţi de TB decât erau în 1950, şi 2 milioane de persoane vor deceda în acest an de această boală - mai ales în ţările slab dezvoltate. Cele mai afectate zone ale lumii sunt regiunile unde sunt prezente sărăcia, malnutriţia, sănătate precară generală şi perturbări sociale. Suferinţele pricinuite populaţiei planetei de către *M.tuberculosis* sunt extrem de mari. Ele depăşesc suma daunelor provocate de toate celelalte bacterii, luate împreună. Previziunile optimiste din anii 70 ai secolului trecut, conform cărora tuberculoza va deveni o boală a trecutului prin creşterea nivelului de trai, au fost infirmate de datele statistice ale anilor ce au urmat. După succesele considerabile obţinute în combaterea tuberculozei pe parcursul a mai multor decenii ale secolului trecut (această maladie era considerată o infecţie în curs de eradicare cu 25 - 30 ani în urmă), iată că în secolul XXI această afecţiune reapare pe plan mondial, dar de această dată cu consecinţe mult mai grave. În anul 1993 Organizaţia Mondiala a Sănătăţii (OMS) declară tuberculoza urgenţă sanitară pe plan mondial, în condiţiile în care anual se înregistrează aproximativ 9 milioane de cazuri noi şi 2,0 milioane de decese cauzate de această afecţiune.

Conform recomandărilor OMS situaţia epidemiologică în această infecţie se estimează în conformitate cu incidenţa cazurilor notificate în regiune şi poate fi:

- 1 la 100 000 populaţie – foarte bună,
- 10 la 100 000 populaţie – bună,
- 10 - 30 la 100 000 populaţie – sub control,
- 30 – 50 la 100 000 populaţie – pericol de endemie,
- 50 – 100 - la 100 000 populaţie – endemie,
- > 100 la 100 000 populaţie – epidemie.

Pentru anul 2015 este prevăzută o creştere a numărului cazurilor de tuberculoză până la 10 milioane anual, tendinţa de creştere menţinându-se şi în ceea ce priveşte numărul deceselor cauzate de această afecţiune.

Cauzele înrăutăţirii situaţiei epidemiologice în lume sunt următoarele:

1. Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane HIV, care scade capacitatea de apărare a organismului şi amplifică aproximativ de 30 de ori riscul îmbolnăvirii în urma contactului cu *Mycobacterium tuberculosis*. Conform datelor OMS sunt înregistraţi peste 42 mln HIV infectaţi. Majoritatea HIV infectaţilor sunt în Africa subsahariană, Asia, America Latină, însă în ultimii

ani răspândirea acestei infecţii ia o amploare în toate ţările lumii. De asemenea, ca rezultat al creşterii dramatice recente a infecţiei HIV în estul Europei, ca şi al prevalenţei înalte a TB în aceeaşi zonă, se aşteaptă ca numărul pacienţilor cu TB şi HIV să crească dramatic în următorii ani, ea fiind principala cauză de deces la persoanele cu HIV. În Republica Moldova la sfârşitul a.2009 erau înregistraţi peste 5705 persoane HIV infectate.

Estimările efectuate de Organizaţia Mondială a Sănătăţii în baza datelor de supraveghere epidemiologică şi a celor rezultate din diverse studii au arătat că în anul 2009, din cele 202 de ţări care au raportat date acestei organizaţii au fost notificate în total 9.4 mln de cazuri noi şi recidive de TB (în a. 2006 au fost notificaţi 9,2 mln pacienţi TB), din care peste 4.0 mln erau cazuri noi pulmonare pozitive la microscopie. 700000 din aceşti pacienţi erau infectaţi cu HIV (8,0%). Acest număr de pacienţi a constituit o rată a incidenţei tuberculozei de 140 la 100 mii populaţie în a. 2009.

Incidenţa tuberculozei în lume în anul 2009 este evidenţiată în tabela 2.1.

2. Starea economică precară a ţării la momentul actual. Rolul factorilor sociali (maladie socială) în dezvoltarea tuberculozei este primordial. 95% din cazurile de tuberculoză sunt depistate în ţările cu o economie slab dezvoltată. În Europa incidenţa tuberculozei este mai mică în regiunea de vest, apoi în cea centrală şi are un nivel înalt în Europa de est.

Incidenţa tuberculozei variază de la o ţară la alta, în funcţie de densitatea populaţiei, distribuţia geografică, calitatea şi extensia Programelor Naţionale de Control al Tuberculozei. Marea majoritate a cazurilor de tuberculoză activă (95%) şi a deceselor prin tuberculoză (98%) se înregistrează în ţările în curs de dezvoltare. Incidenţa tuberculozei în ţările industrializate este, în medie, de 30/100 000 locuitori. Majoritatea acestora au o incidenţă mai mică de 20/100 000 locuitori. Incidenţa tuberculozei a scăzut treptat în aceste ţări începând cu a doua jumătate a secolului XX, în special după introducerea terapiei antituberculoase, atingând un record minim în jurul anului 1980. Astăzi se înregistrează îndeosebi creşteri la nivelul minorităţilor, imigranţilor şi persoanelor infectate cu HIV.

Comparând cele 6 regiuni ale OMS, Africa (30%), Asia de Sud-Est (34%) şi Pacificul de Vest (21%),ele au raportat împreună 85% din totalul cazurilor noi şi recidivelor notificate. În Europa au fost înregistrate 354.954 de cazuri noi şi recidive, ceea ce corespunde unei incidenţe globale de 48 cazuri la 100 mii populaţie, cu variaţii de la 0,2 până la 10 cazuri la 100 mii populaţie, în 21 ţări (Austria, Luxembourg, Monaco, San Marino - sub 1,0%) şi în 16 ţări de la 50 până la 204%ooo la 100 mii populaţie. Ratele au fost calculate pe subregiuni de 12 la 100 mii populaţie în Europa de Vest, 27 la 100 mii populaţie în Europa Centrală şi 96 la 100 mii populaţie în Europa de Est.

3.Răspândirea rezistenţei la *M.tuberculosis* a preparatelor antituberculoase. În majoritatea ţărilor din Europa de Est o problemă majoră în controlul tuberculozei la etapa actuală devine numărul mare de cazuri de TB multirezistentă. Tuberculoza mutirezistentă prezintă un pericol real în controlul efectiv al acestei maladii în regiune.

4.Migraţia populaţiei. Creşterea tuberculozei în ţările economic dezvoltate are loc din contul populaţiei migrante. Începând cu a.1980 migraţia a atins un nivel considerabil. Aproximativ 150 mln de oameni sunt imigranţi în diferite ţări. În Republica Moldova fenomenul migraţiei populaţiei este deosebit de răspândit – se îmbolnăvesc băştinaşii care migrează la lucru în alte ţări şi după îmbolnăvire se întorc acasă, provocând un impact negativ asupra situaţiei epidemiologice în ţară.

Tuberculoza trebuie considerată astăzi ca fiind una din principalele probleme de sănătate publică în R. Moldova. Acest punct de vedere este justificat de incidenţa actuală a bolii şi de faptul că investiţiile sociale în combaterea acestei boli sunt cele mai rentabile din punctul de vedere al câştigului ce ar rezulta prin diminuarea morbidităţii generale cauzate de această boală.

Dintre ţările Europei, Republica Moldova face parte din grupul cu incidenţa sporită a TB alături de Rusia, Uzbekistan, Kîrghistan, România, Kazakhstan, Tadjikistan ş.a. republici ale fostei URSS. Cauzele agravării situaţiei epidemice a tuberculozei în Republica Moldova sunt aceleaşi ca şi pentru majoritatea ţărilor cu o morbiditate înaltă a acestei infecţii (diagrama 2.1).

Tabela 2.1.

TB incidenţa, prevalenţa şi mortalitatea, **estimate** pe glob, a. 2008.
Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing; WHO Report 2009

	Incidenţa			**Prevalenţa**		**Mortalitatea**	
Regiune OMS	nr. abs x1000	% din global	rata la 100 mii pop.	nr. abs x1000	rata la 100 mii pop.	nr. abs x1000	rata la 100 mii pop.
Africa	2800	30%	340	3 900	450	430	50
America	270	2.9%	29	350	37	20	2.1
Estul Mediteranean	660	7.1%	110	1 000	180	99	18
Europa	420	4.5%	47	560	63	62	7
Asia de Sud-Est	3300	35%	180	4 900	280	480	27
Pacificul de Vest	1900	21%	110	2 900	160	240	13
Global total	9400	100%	140	14 000	164	1 300	19

Evoluţia tuberculozei în Republica Moldova a căpătat un caracter epidemic în perioada anilor 1990 ai secolului trecut. În anul 2009 în republică s-au înregistrat 4744 cazuri de tuberculoză cu o morbiditate globală de 116,0 la 100000 populaţie (în anul 2005 au fost 5632 bolnavi de tuberculoză, cu o incdenţă globala de 133,9 la 100000 populaţie). Mortalitatea prin tuberculoză continuă să se menţină la o rată destul de înaltă – 736 pacienţi decedaţi de TB, ce constituie 18,0% din numărul total de pacienţi notificaţi în a.2009 pe teritoriul ţării.

Evoluţia naturală a tuberculozei în rândul populaţie

Tuberculoza (TB) este boala infecto-contagioasă, cu caracter endemic, produsă de *Mycobacterium tuberculosis*, caracterizată prin formarea de granuloame, cu inflamaţie şi destrucţie tisulară importantă, localizare obişnuit pulmonară şi evoluţie naturală (adică în absenţa unui tratament corect) cronică, consumptivă şi deseori fatală. TB se transmite pe cale aerogenă, de la un bolnav de tuberculoză pulmonară infecţioasă la persoane neinfectate, susceptibile la infecţie. Boala are o infecţiozitate redusă (numai o parte din persoanele ce vin în contact cu un bolnav de tuberculoză se infectează şi mai puţine fac boala). Tuberculoza se manifestă ca o maladie endemică, numărul de îmbolnăviri fiind relativ constant pe parcursul unui an şi variind puţin de la un an la altul.

Infecţia tuberculoasă nu conferă imunitate absolută. Numai 5-10% din persoanele infectate au risc de a face tuberculoză activă în decursul întregii lor vieţi. Riscul este mai mare în primii doi ani după infecţie. Dintre pacienţii care fac tuberculoză activă, doar 50% fac forme contagioase. Se estimează că un bolnav contagios poate infecta circa 10-15 persoane sănătoase, o parte din care pot produce la rândul lor un nou caz de tuberculoză contagioasă şi menţine aceeaşi incidenţă într-o populaţie. Perioada de latenţă a bolii este lungă şi poate varia de la ani la zeci de ani, astfel încât persoanele infectate la un moment dat asigură rezervorul de infecţie pe o perioadă lungă de timp.

La persoanele imunodeprimate (HIV/SIDA), riscul de evoluţie a unei infecţii tuberculoase latente spre tuberculoză activă este mai mare. Infecţia HIV constituie cel mai important factor de risc pentru progresia spre tuberculoză activă.

Sursele și transmiterea infecției tuberculoase.

Spre deosebire de alte micobacterii care sunt ubicuitate în natură, *M.tuberculosis* nu se multiplică în afara organismelor, iar infecțiile naturale la animale sunt foarte rare. Astfel *M.tuberculosis* este extrem de adaptat la organismul uman și, drept consecință, rezervorul de germeni este preponderent uman (persoane infectate sau bolnavi), iar transmiterea infecției are loc pe cale aerogenă.

Sursa principală de infecție o reprezintă bolnavul cu TB pulmonară. Gradul de contagiozitate al unei surse de infecții este în dependență de densitatea *M.tuberculosis* în spută și de frecvența tusei. Bolnavul cu TB pulmonară cavitară este prototipul de sursă înalt contagioasă datorită densității enorme de agenți patogeni din spută (10^6-10^9 UFC/ml de spută) și tusei în general frecvente. Examenul microscopic al sputei este pozitiv în cazul unei densități a *M.tuberculosis* în spută de minim 5000-10000UFC/ml. Microscopia sputei separă cazurile pozitive (M+), considerate contagioase, de cele negative (M-) considerate puțin sau deloc contagioase. Dacă au forme avansate, distructive, acești bolnavi sunt contagioși, mai ales în perioada de până la depistare. Spitalizarea și tratamentul bolnavilor pe parcursul a 2 luni micșorează posibilitatea de contaminare a contacților la 80%. Pericolul de răspândire a infecției este mai mare dacă bolnavii fac parte din grupe periclitante și au contact cu un număr mare de copii și adulți. Focarele cu tuberculoză rezistentă reprezintă cel mai mare pericol de îmbolnăvire.

Alte surse de infecție:

Bolnavii cu TB extrarespiratorie activă, fistulizate (urogenitale, ostio-articulare, ganglionare,). Este o categorie de bolnavi mai puțin importantă în răspândirea infecției, fiindcă se întâlnește rar.

Animalele bolnave de tuberculoză, care răspândesc infecția prin produsele alimentare (lactate) sau în timpul îngrijirii animalelor.

Transmiterea infecției. Transmiterea este realizată prin intermediul **nucleilor de picătură mică,** ce au un diametru cuprins între 1 - 5 mm, ideal pentru a rămâne suspendate în aer timp îndelungat (1-3 ore) iar, odată inhalate, să ajungă în alveole și să se depună acolo. Generarea acestor particule de către surse (bolnavii cu TB pulmonară) cuprinde două etape: aerosolizarea secrețiilor respiratorii contaminate ale sursei prin manevre expiratorii forțate (tuse, strănut și chiar vorbire), urmată rapid de deshidratare cu reducerea dimensiunilor particulelor rezultate. Ventilația încăperilor reduce numărul de particule infectante din aer, iar expunerea la radiații ultraviolete (lumina soarelui) distruge *M.tuberculosis*. Asocierea acestor metode reduce considerabil riscul de transmitere a tuberculozei.

Inhalarea particulelor infectante de către o gazdă susceptibilă este urmată de depunerea acestora în alveole și fagocitarea *M.tuberculosis* de către macrofagele alveolare. Supraviețuirea și multiplicarea intracelulară a *M.tuberculosis* constituie principalul declin al infecției tuberculoase. **Riscul unei persoane sănătoase de a se infecta** cu *M.tuberculosis* depinde în primul rând de numărul și gradul de contagiozitate al surselor cu care vine în contact și de durata și proximitatea contactului cu acestea. La nivelul unei populații **riscul mediu de infecție** depinde în special de densitatea surselor de infecție (în special bolnavii cu TB pulmonară /M+) și de condițiile de conviețuire (de ex. supraaglomerare),și într-o măsură mai mică de virulența tulpinilor de *M.tuberculosis* și de rezistența indivizilor la infecție. Transmiterea nosocomială a tuberculozei (inclusiv a TB rezistente) a fost descrisă în spitale și azile, atât la personal cât și la pacienți, constituind o problemă epidemiologică și medico-legală.

2.2. CĂILE DE PĂTRUNDERE ALE INFECȚIEI ÎN ORGANISM

De la sursa de contaminare bacilii sunt împrăștiați în mediul ambiant prin picăturile de spută.

Cel mai frecvent (peste 90% din cazuri) contaminarea se realizează pe cale aerogenă – inhalarea particulelor bacilifere cu diametru mic (1-5 microni) capabile să formeze dispersii mai

stabile în atmosferă şi să pătrundă în căile aerogene periferice.

Tusea, strănutul şi toate actele fiziologice care pot produce expiraţii forţate (strigăt, râs, cântat sau chiar vorbirea) fragmentează sputa în picături bacilifere (picăturile Fluge) cu diametru mare (10-500mm) care por fi proiectate în jurul bolnavului pe o rază de 0,8-1,5 m.

Aceste picături nu pot fi blocate de filtrul nazal sau eliminate din bronşiile mari prin mişcarea mucociliară. Ele devin însă intens contaminate după ce se transformă prin evaporarea rapidă a apei pe care o conţin, în nuclei deshidrataţi (nucleozoli) ai picăturilor bacilifere conţinând fiecare 1-2 bacili. Nucleosolii formează dispersii mai stabile în atmosferă şi datorită dimensiunii lor reduse (1-5 microni) pot pătrunde cu uşurinţă până la alveole mai ales în următoarele condiţii favorizante:

- densitate mare de nucleosoli în jurul eliminatorilor de bacili,
- contact strâns între sursă şi contracţi,
- frecvenţă mare a tusei şi strănutului la cei expuşi (creşterea vitezei aerului inspirat),
- apărare bronhopulmonară deficitară la cei expuşi (epurare mucociliară, ineficienţă a nucleosolilor).

Aceste condiţii sunt cumulate la copiii din focarele de tuberculoză mai ales atunci când fac bronşite repetate sau boli infecto-contagioase ca gripa, rujeola sau tusea convulsivă.

Calea de infecţie digestivă mai puţin frecventă se produce prin consumarea de alimente infectate (produse lactate).

Calea transplacentară – dacă pacienta suferă de un proces hematogen generalizat cu afectarea placentei, decolarea prematură a placentei, diferite maladii nespecifice cu mărirea permeabilităţii vaselor placentei. Se întâlneşte foarte rar.

Calea cutanată sau prin mucoasele afectate. Se poate transmite infecţia la acuşări, patologoanatomi, chirurgi, persoanele care îngrijesc de animale bolnave, etc. Această cale este mai mult o cazuistică.

Ultimele căi de transmitere descrise mai sus sunt foarte rare, inclusiv transmiterea *M. bovis* pe cale digestivă prin laptele contaminat provenit de la vaci cu mastită tuberculoasă.

Astfel, transmiterea tuberculozei se face aproape exclusiv pe cale aerogenă. Sursa de infecţie este reprezentată aproape exclusiv de bolnavii cu tuberculoză pulmonară şi în special de cei cu o microscopie pozitivă a sputei. Densitatea surselor de infecţie, precum şi durata şi gradul de intimitate al contactului cu acestea sunt factorii determinanţi ai riscului de infecţie pentru persoanele sănătoase.

Factorii epidemiologici reprezintă următoarele criterii: 1.masivitatea infecţiei, 2.durata contactului, 2.gradul de virulenţă al infecţiei. Este important caracterul contactului cu sursa bacilară (contact familial, de rudenie, vecinătate, locul de muncă).

Riscul de infectare depinde de o gamă variată de factori, care cresc în general odată cu:

- **Expunerea îndelungată** (o perioadă mai lungă de timp în care o persoană respiră acelaşi aer cu un pacient bolnav de tuberculoză);
- **Un volum redus al spaţiului** împărţit de către o persoană cu un pacient bolnav de tuberculoză;
- **Lipsa ventilaţiei** şi a luminii directe a soarelui în spaţiul comun;
- **Un număr mare** de bacili eliminaţi de pacientul cu TB din cauza:
  - Afecţiunilor pulmonare, a căilor respiratorii superioare sau laringelui
  - Prezenţa tusei sau a altor mişcări de expir forţat (strănut, cântat, etc.) în special când pacientul nu îşi acoperă gura şi nasul când tuşeşte sau strănută.
  - Prezenţa şi extinderea cavernelor observate la examenul radiologic pulmonar;
  - Tratamentul anti TB insuficient.

Cu cât numărul de BAAR în spută este mai mare, cu atât numărul de droplet nuclei expectoraţi este mai mare, şi cu atât mai mult creşte riscul de infectare.

- Agentul patogen eliminat prin tusea bolnavului bacilifer până la tratamentul specific în primele săptămâni sau în cazurile tratamentului insuficient este de obicei într-o cantitate destul de mare (5000-500000 UFC/ml), patogenitate şi virulenţa sunt sporite.

Receptivitatea pacientului la infecţie depinde de mai mulţi factori care influenţează rezistenţa scăzută a macroorganismului şi formează **grupele sociale** cu risc sporit de îmbolnăvire: subalimentaţia; păturile social-vulnerabile (şomerii, pensionarii, invalizii etc), condiţiile de lucru nefavorabile (migranţii, surmenajul fizic şi psihic, nocivităţi termice, chimice, radiologice), condiţiile de trai nefavorabile (boschetarii, căminurile, apartamentele supraaglomerate, umede, întunecate, penitenciarele).

Receptivitatea macroorganismului depinde şi de **factorii medico-biologici** cu risc sporit de îmbolnăvire:

- bolile cronice ale aparatului respirator;
- diabetul zaharat;
- ulcerul gastro-duodenal;
- etilismul cronic;
- tratamentul cu imunodepresanţi (cu glucocorticosteroizi – tuberculoza steroidă);
- sarcina şi perioada postnatală;
- HIV-infectaţii, bolnavi SIDA.

În dezvoltarea tuberculozei o mare importanţa îl are factorul de vârstă, cei mai receptivi fiind copii:

a. Prima vârstă ftiziogenă este între 0 – 1 an
b. A doua vârstă ftiziogenă este între 1 – 3 ani
c. A treia vârstă ftiziogenă este cea prepubertană, mai ales la fete, şi este motivată prin modificările hormonale care au loc la această vârstă.

Dacă situaţia epidemiologică se ameliorează, atunci îmbolnăvirea are loc mai mult la bătrâni (reactivarea infecţiei). În perioada de timp cu o extindere majoră a tuberculozei persistă o tendinţă a îmbolnăvirii persoanelor tinere (infecţie masivă exogenă). În Republica Moldova 70% din incidenţa tuberculozei o constituie vârsta aptă de muncă. Cel mai frecvent fac tuberculoza bărbaţii, raportul dintre bărbaţi – femei este de 2,5.

3. ETIOLOGIA ŞI PATOGENEZA TUBERCULOZEI

3.1. CARACTERISTICA *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Mycobacterium tuberculosis a fost descoperită de către **Robert Koch** ca agent etiologic al tuberculozei în 1882, iar în 1886 i-a dat acest nume datorită asemănării sale cu fungii prin viteza lentă de multiplicare şi morfologia coloniilor. Conţinutul crescut de guanină şi citozină al ADN-ului mycobacterian (65%) este asemănător cu al altor genuri bacteriene producătoare de acizi micolici: *Nocardia* (60-70%), *Rhodococcus* (60-70%) şi *Corynebacterium* (50-55%).

Genul *Mycobacterium* cuprinde numeroase specii, unele patogene pentru om (*M.tuberculosis complex, M.leprae*), altele oportuniste şi altele saprofite. Multe micobacterii trăiesc în mediul înconjurător, însă pentru unele nişa ecologică majoră este omul sau alte animale cu sânge cald. Termenul „*M.tuberculosis complex*" include 4 specii ale genului *Mycobacterium* şi

anume *M.tuberculosis hominis, M.bovis, M.africanum şi M.microti. M.tuberculosis hominis* este factorul etiologic preponderent al tuberculozei la oameni. *M.bovis* poate declanşa tuberculoza la bovine şi specia umană. Alte două specii, *M.africanum*, un microorganism considerat a fi un intermediar între *M. tuberculosis hominis* şi *M. bovis* şi care are o circulaţie restrânsă în Africa şi *M.microti*, un patogen pentru rozătoare, sunt strâns legate de primele prin caracteristici biologice şi omologie ADN.

Celelalte specii ale genului *Mycobacterium* au fost denumite non-tuberculoase (sau atipice).

Progresul în taxonomia micobacteriilor a demonstrat că este vorba despre specii diferite ci nu tulpini atipice de *M.tuberculosis*. De aceea termenii acceptaţi azi pentru a denumi celelalte specii aparţinând genului sunt micobacterii non-tuberculoase (NTM) sau micobacterii altele decât *M.tuberculosis* (MOTT).

Micobacteriile, privite la microscop, sunt colorate uniform, uneori prezintă granulaţii. Au forma de bastonaşe drepte sau de cele mai multe ori curbate. Bacilii apar sub formă de agregate, împerecheaţi caracteristic în unghi sau, mai frecvent, sunt dispuşi separat în câmpul microscopic. Micobacteria tuberculozei din sputa bolnavului de tuberculoză este de aproximativ 2 - 5µm în lungime (dar se pot depista şi micobacterii de 1-10µm) şi de la 0,2 - 0,3 până la 0,5 - 0,6 µm în lăţime. Bacilii sunt dispuşi sub formă de agregate sau împerecheaţi caracteristic în unghi. Pentru colorarea lor sunt utilizate metode speciale care să favorizeze pătrunderea coloranţilor prin peretele bacterian. Odată pătruns, colorantul este greu îndepărtat, chiar utilizând un amestec de alcooli şi acizi. Această proprietate, numită acido-alcoolo-rezistenţă, stă la baza depistării microscopice a micobacteriilor în spută. Acido-alcoolo-rezistenţa poate dispărea în anumite stadii sau condiţii de multiplicare. Celulele micobacteriilor cu creştere rapidă pot fi ne-acido-alcoolo-rezistente în proporţie mare. În afară de micobacterii, speciile aparţinând genului Nocardia demonstrează acido-alcoolo-rezistenţă slabă.

Peretele celular constă din două straturi strâns unite, unul extern şi altul intern. Stratul extern apare difuz şi necolorat. Acesta este alcătuit din câteva peptidolipide şi lipopolizaharide, independente şi deosebite din punct de vedere chimic, care sunt capabile să reacţioneze la schimbarea condiţiilor de mediu prin alterări morfologice variate. Stratul intern al peretelui celular are, de obicei, un contrast înalt şi se evidenţiază foarte clar. Acest strat dens reprezintă, ca şi la alte bacterii, stratul denumit „stratul rigid", care determină şi stabileşte forma celulei. Ca structură chimică, acesta constă dintr-un. complex de mucopeptide polimerizate, cunoscute sub denumirea de mureină, care formează o reţea stabilă, cea mai rezistentă structură a celulei în timpul lizei sau al tratamentului chimic. În trecut s-a descris un al treilea strat suplimentar al peretelui celular, care de fapt este alcătuit dintr-un precipitat al colorantului utilizat în electronomicroscopie. Ca dovadă el nu apare pe porţiunea în care două celule vin în contact unele cu altele.

O proprietate distinctă a micobacteriilor este conţinutul bogat în lipide al peretelui celular (apr. 60%), ceea ce îi conferă hidrofobie. Acizii micolici sunt acizi graşi ramificaţi şi se întâlnesc la genurile *Mycobacterium, Nocariia* şi *Corynebacterium*. Lungimea lanţurilor acestor acizi este caracteristică pentru fiecare din cele trei genuri enumerate şi are importanţă taxonomică. Astfel, acidul micolic din corinebacterii conţine 32—36 de atomi de carbon, acidul micolic din *Nocardia* 50 de atomi, iar cel din micobacterii 80 de atomi de carbon. Glicolipidele condiţionează virulenţa prin „cord factor" şi prin sulfolipide. Micozidele sunt peptidoglicolipide, localizate la suprafaţa micobacteriei. Ele reprezintă situsurile receptoare pentru fagi, condiţionând serotipul de aglutinare şi au rol în determinarea morfologiei coloniilor. Datorită conţinutului mare de lipide din peretele celular, micobacteriile fac parte din germenii gram-pozitivi. Datorită bogăţiei în lipide, micobacteriile sunt inaccesibile acţiunii

substanţelor hidrosolubile şi acţiunii unor enzime proteolitice, având o rezistenţă mare faţă de acizi, eteri, acetonă. În schimb sunt sensibile la acţiunea substanţelor cu bipolaritate hidro- şi liofilă, de tipul detergenţilor.

Aspectul coloniilor variază după specie. *M. tuberculosis* are colonii „R", conopidiforme, în care indivizii bacterieni sunt compactaţi paralel între ei, descriind nişte formaţiuni sinuoase, denumite corzi.

În contrast, *M. avium-intracellulare* formează colonii „S", iar bacilii nu au un aranjament caracteristic. Aşezarea în corzi a *M. tuberculosis* este evidentă în mediile lichide, iar prezenţa corzilor în culturile pe sistemul BACTEC reprezintă un marker sensibil şi cu specificitate mai mare de 95% pentru *M. tuberculosis*. Micobacteriile non-tuberculoase (NTBM) au o aşezare întâmplătoare. Coloniile unor specii de micobacterii sunt pigmentate constant sau variabil în galben, portocaliu sau mai rar, în roz. Unele specii produc pigment numai după expunere la lumină (fotocromogeni), iar altele produc pigment atât la lumină cât şi la întuneric (scotocromogeni).

Viteza de creştere a micobacteriilor este lentă şi foarte lentă cu timpi de generaţie variind de la 2 la 20 ore. Colonii vizibile apar după două zile până la 8 săptămâni de incubare în funcţie de specie.

M.tuberculosis poate fi deosebită de celelalte micobacterii prin câteva trăsături specificei: creşte lent, este nepigmentată, produce niacină, reduce nitraţii, produce catalază termosensibilă în cantităţi relativ mici şi, în mod obişnuit, este sensibilă la izoniazidă. Tulpinile rezistente la izonizidă nu produc catalază. *M. bovis* nu produce niacină şi nu reduce nitraţii. NTM sunt neproducătoare de niacină (excepţie *M.simiae*), nu reduc nitraţii, produc catalază termorezistentă în cantităţi mari şi sunt rezistente la izoniazidă.

M. tuberculosis este natural rezistent la multe antibiotice, ceea ce face dificil tratamentul tuberculozei. Rezistenţa este cauzată în primul rând de hidrofobia crescută a peretelui bacterian care acţionează astfel ca o barieră impermeabilă. În plus, există şi determinanţi de rezistenţă codificaţi genetic. Aceştia codifică enzime hidrolitice sau modificatoare de antibiotice cum sunt β-lactamazele şi aminoglicozid-acil transferazele şi multe sisteme de eflux ale antibioticelor.

În ciuda cercetărilor intense, există încă puţine date despre baza moleculară a patogenităţii *M. tuberculosis*. Există însă fapte cert cunoscute despre factorii de patogenitate ai acestei bacterii. *M. tuberculosis* sintetizează o catalază-peroxidază care protejează împotriva speciilor active de oxigen produse în macrofag. Gena *MCE* codifică un factor de colonizare a macrofagului iar mutaţii în gena sig A care codifică factorul sigma au ca rezultat atenuarea virulenţei. În afară de importanţa acestor factori de virulenţă, fiecare din ei codificaţi de o singură genă, peretele micobacterian are un rol în patogenie, însă biosinteza sa complexă face dificilă identificarea genelor critice a căror inactivare ar conduce la atenuare. O serie de proteine secretate de *M. tuberculosis* ar putea activa ca factori de virulenţă: fosfolipaze C, lipaze, esteraze şi proteaze. În fine bacteria are proteine de stocare care îi permit supravieţuirea în mediul sărac nutritiv din fagosom.

În ultimele decenii devine tot mai dificilă depistarea micobacteriei tuberculozei utilizând exclusiv metodele clasice. Agentul patogen şi-a schimbat proprietăţile sale tinctoriale şi morfologice, consecinţă a utilizării pe larg şi necontrolate a preparatelor antituberculoase. Tot mai des apar forme bacilare care nu mai menţin coloranţii anilinici la decolorarea cu acizi sau alcool, aşa numiţii "bacili albaştri". Unele tulpini îşi pierd proprietatea de a mai creşte pe mediile nutritive de rutină. În asemenea cazuri tuberculoza nu este diagnosticată sau este confirmată tardiv.

Formele ***L-micobacteriene*** iau naştere sub acţiunea unor factori nefavorabili, cum sunt diverse antibiotice, anumite substanţe chimice, radiaţii etc. Au fost obţinute forme

L-micobacteriene la tulpina de referinţă avirulentă $H_{37}Ra$, la tulpina BCG, la *M. smegmati*, care au fost supuse agenţilor inductori ca streptomicina, izoniazida. Ele se deosebesc din punct de vedere morfologic şi biologic de bacteriile normale sub raportul proprietăţilor biochimice, al patogenităţii şi al exigenţelor nutritive. Aceste forme sunt lipsite de perete celular, de unde şi denumirea lor de „protoplaşti" sau de „bacili nuzi". Absenţa peretelui explică lipsa acidorezistenţei. Lipsa peretelui celular în cazul formelor *L-micobacteriene* conferă acestora o plasticitate suficientă pentru a le permite trecerea prin filtre cu pori de 2 M. Utilizarea în paralel cu metodele clasice a metodei de evidenţiere a formelor L-micobacteriene trebuie să contribuie la precizarea diagnosticului.

Tulpina ***Mycobacterium tuberculosis* genotipul Beijing** este o tulpină sălbatică, descrisă pentru prima dată în 1995 în China, regiunea Beijing (de unde şi denumirea). Această tulpină este foarte răspândită în ţările din Asia şi fostele republici ale Uniunii Sovietice. Acest genotip se răspândeşte tot mai mult şi în alte regiuni ale globului şi foarte des este cauza izbucnirii unor erupţii de tuberculoză rezistentă către preparatele antituberculoase. Genotipul în cauză este caracterizat printr-o patogenitate, virulenţă şi predispunere la rezistenţă către preparatele antituberculoase diferită de tulpina *M.tuberculosis* clasică. Tulpina W este un subtip al aceluiaşi genotip Beijing. În rezultatul cercetărilor a peste 29000 pacienţi cu TB în 45 studii din 35 ţări, au fost descrise 4 variante ale genotipului Beijing/W: 1.endemic, neasociat cu rezistenţa la medicamente (prevalenţă majoră în Asia de Est, prevalenţă joasă în SUA); 2.epidemic, asociat cu rezistenţa la medicamente (prevalenţă majoră în Cuba, fostele republici ale Uniunii Sovietice, Vietnam, Africa de Sud şi prevalenţă joasă în Europa de West); 3. epidemic, dar sensibil la medicamente (Malavi,Argentina); 4. prevalenţă foarte joasă ori absentă (în unele ţări din Europa şi Africa). Aceste cercetări au confirmat că genotipul Beijing/W este un patogen sporadic (care apare sub formă de erupţii) în mai multe regiuni şi predomină endemic în altele; este frecvent asociat de rezistenţa la preparatele medicamentoase.

3.2. CLASIFICAŢIA (TAXONOMIA) GENULUI *MYCOBACTERIUM*

Sunt descrise mai mult de 70 de specii de micobacterii facultativ saprofite (sau după alţi autori potenţial patogene), care reprezintă bacili acido-alcoolo-rezistenţi (BAAR), dar care nu cauzează tuberculoza sau lepra la om. Aceste micobacterii numite non-tuberculoase (NTM) se întâlnesc des în mediul înconjurător, în unele bazinuri de apă şi o parte din ele pot fi izolate în activitatea de rutină a laboratoarelor. Din patologiile provocate de micobacteriile non-tuberculoase mai des întâlnită poate fi granuloma la peşti, cauzată de *Mycobacterium marinum. Mycobacterium avium-intracellulare* este agentul etiologic la unele infecţii la păsări, dar poate provoca şi unele patologii sistemice la om. Unele specii de micobacterii non-tuberculoase, care provoacă patologii mai frecvente la om, cum ar fi *Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium gordonae,* sunt descrise în mai multe articole de specialitate medicală.

O primă clasificare a micobacteriilor a fost făcută de Runyon, care a grupat micobacteriile în dependenţă de patogenitate pentru om. Acelaşi autor a propus clasificarea micobacteriilor non-tuberculoase în dependenţă de proprietăţile tinctoriale şi de cultivare, şi anume: formarea de pigment şi viteza de multiplicare la creştere pe medii solide.

Micobacteriile non-tuberculoase din grupa 4, cu creştere rapidă, sunt considerate facultativ saprofite, pot cauza foarte rar patologii la om. Unele specii pot provoca patologii în ţesuturi traumatizate (răni) sau la persoanele cu imunodeficienţe. Astfel de micobacterii sunt clasificate ca condiţionat patogene.

3.3. IMUNOMORFOPATOGENEZA TUBERCULOZEI PRIMARE

Sistemul imun se află în mod normal într-o stare de homeostază în aşteptarea stimulării de către antigenele străine. Activarea sistemului imun este o componentă esenţială pentru un răspuns imun adecvat la antigene. Modificările morfopatologice şi imunologice în cadrul tuberculozei pulmonare au un caracter diferit – reacţii inflamatorii nespecifice, specifice şi paraspecifice.

Mecanismele nespecifice de apărare

La pătrunderea agentului patogen în organism se implică în primul rând în „luptă" factorii naturali nespecifici ai imunităţii. Acestea sunt barierele mecanice („capcanele" anatomice ale aparatului respirator superior, mucoasa cavităţii nazale, elevatorul mucociliar cu epurarea căilor respiratorii traheo-bronşial a particulelor inhalate, care au diametrul mai mare de 10 mmicroni). Barierele fiziologice (chimice) reprezintă secretul mucoasei căilor respiratorii, care conţine fermentul lizosim, properdin, imunoglobulina A secretorie, complementul. Tusea şi strănutul contribuie la eliminarea agenţilor patogeni din căile respiratorii. Când barierele anatomice şi fiziologice sunt depăşite (diferite boli cronice ale aparatului respirator superior) micobacteriile de tuberculoză cu diametrul de 1-5 mmicroni ajung în bronşiolile terminale şi alveole provocând un proces inflamator nespecific. Actual s-a stabilit, că în prima linie de apărare sunt *gama* şi *delta T*- limfocitele intraepiteliale, care au rol de grăniceri. Pentru recunoaşterea antigenului ele nu au nevoie de complexul genic major de histocompatibilitate (MHC) şi sunt capabile de a distruge agentul patogen până la includerea macrofagelor. După stimularea antigenică ele se pot preface în CD4+ şi CD8+. Aceste limfocite γ şi δ în ordine cronologică primele reacţionează la agentul patogen pătruns în celulele epiteliale în orice localizare. Recunoaşterea antigenului, activarea lor, producţia citokinelor, atragerea granulocitelor, monocitelor constituie I etapă de apărare naturală a organismului. S-a stabilit că în tuberculoză numărul de γ şi δ limfocite este majorat, îndeosebi în faza acută. Dacă boala capătă un caracter cronic numărul lor scade. Nu este exclusă că cronicizarea procesului are loc din cauza insuficienţei lor intraepiteliale.

Agentul cauzal provoacă în ţesut distrugerea unor elemente celulare care duc la eliberarea de mediatori chimici – histamina, serotonina etc. În consecinţă se măreşte permeabilitatea capilarelor cu formarea unui edem local (focar de pneumonie) şi pătrunderea *per diapedeisin* a elementelor sanguine. Aceste fenomene creează condiţii favorabile de fagocitoză pentru macrofagele locale, monocitele sanguine, celulele dendritice. Un aspect negativ al fagocitozei constă în pătrunderea unui număr de micobacterii intra- sau extracelular în circuitul sanguin şi fixarea lor la periferie în diferite ţesuturi şi organe. Aceste micobacterii persistă de obicei în forme „filtrabile" sau în forma „L" şi pot cauza tuberculoza extrarespiratorie în condiţiile scăderii imunităţii locale. Macrofagele-monocitele au fost considerate iniţial drept principalele celule prezentatoare de antigen (APC) ale sistemului imun. Acum este evident că celulele dendritice (Langergans) sunt cele mai potente şi efective APC ale organismului. Ele se disting printr-o capacitate excepţională de prezentare antigenică, exprimând niveluri înalte de MHC clasa II. Sunt prezentate în sânge în număr mic, 0,1% din totalul leucocitelor sanguine şi circulă în sânge între diferite organe. Ele sunt APC – derivate din măduva osoasă.

Celulele dendritice foliculare (CDF) se află în centrul germinativ al ganglionilor limfatici şi exercită funcţia de captare a infecţiei în nodulii limfatici. Aşa dar, cele 3 tipuri de celule care sunt prezentatorii primari ai fragmentelor peptidice antigenice către celulele T sunt: macrofagele, monocitele şi celulele dendritice.

Fagocitoza se expune prin 3 etape: adeziunea, ingerarea în fagozom şi digestia agentului patogen.

Infecţia cu *M.tuberculosis* reprezintă un model clasic de infecţie cu un patogen intracelular faţă de care organismul se protejează, elaborând un răspuns mediat celular. Este vorba despre un răspuns al limfocitelor *T* orientat împotriva macrofagelor încărcate cu agentul patogen.

Echilibrul dintre activitatea bacteriană a macrofagului şi virulenţa bacilului este probabil corelat cu existenţa peretelui celular bogat în lipide şi a capsulei sale glicolipidice, care conferă rezistenţă la acţiunea complementului şi a radicalilor liberi de oxigen ai fagocitelor. La stadiul iniţial al interacţiunii „bacterie-macrofag" are loc limitarea multiplicării bacilare prin producţia de enzime proteolitice şi citochine. Dacă bacilii se multiplică, creşterea lor determină rapid distrugerea macrofagului care se lezează. Monocitele neactivate, atrase din curentul sanguin la locul respectiv de către factorii chemotactici diverşi (selectine şi integrine), fagocitează bacilii eliberaţi din macrofagele lezate. Aceste stadii iniţiale ale infecţiei sunt de obicei asimptomatice. La a 6-8 săptămână de la infecţie se dezvoltă 2 reacţii suplimentare ale gazdei la acţiunea *M.tuberculosis*: o reacţie de distrugere tisulară şi o reacţie de activare a macrofagelor. *Reacţia de distrugere tisulară* este rezultatul unei reacţii de hipersensibilitate de tip întârziat la antigenul bacilar, care distruge macrofagele neactivate ce conţin bacili în diviziune. *Reacţia de activare a macrofagelor* este un fenomen celular mediat ce determină activarea macrofagelor capabile să distrugă şi să fagociteze bacilii tuberculoşi. Ambele reacţii pot inhiba creşterea micobacteriilor, între ele existând un echilibru care determină forma de tuberculoză ce se va instala ulterior.

Fagocitarea *M.tuberculosis* de către macrofagele alveolare este mediată de către mai mulţi receptori. Recunoaşterea şi apoi aderarea micobacteriei la macrofag are loc fie direct, prin interacţiuni receptor-ligand, fie indirect, prin depozitarea pe suprafaţa patogenului a unor molecule ce aparţin organismului gazdă şi pentru care există receptori pe suprafaţa fagocitelor, iar din partea macrofagelor presenţa unor molecule ca receptorul Fc (FcR) pentru Ig şi receptorii pentru comlement (CR). Legarea micobacteriei la FcR activează puseul respirator care are ca rezultat formarea radicalilor toxici de oxigen (ROI).

Dupa fagocitarea micobacteriei în interiorul macrofagelor se activează NADPH-oxidasa cu declanşarea consecutivă a puseului respirator oxigen-dependent în urma căruia oxigenul molecular este redus la o serie de metaboliţi toxici: anion superoxid, peroxid de hidrogen şi alte molecule cu efect bactericid. Implicarea ROI are loc în primele etape ale infecţiei, înainte de activarea macrofagelor mediată de γ-IFN, de producerea de monoxid de asot şi de acidifierea fagosomului. In mecanism microbicid important caracteristic macrofagelor, îl reprezintă sinteza unor cantităţi crescute de monoxid de azot (NO) şi alţi radicali azotaţi (RNI), urmare a acţiunii unor citocine ca γ-IFN şi α-IFN.

Receptorii familiei Toll-like (TLR) contribuie la interacţiunea dintre macrofagi şi micobacterie prin includerea lipoarabinomananului. Fierul reprezintă un factor necesar atât bacteriilor intracelulare cît şi celulei gazdă pentru prelucrarea metaboliţilor toxici de oxigen şi a radicalilor asotaţi. Pentru a-şi îmbunătăţi aportul de fier, atât bacteriile, cît şi celulele gazdă folosec molecule specifice (transferina şi feritina).

Macrofagele neactivate distrug o parte din bacilii ingeraţi, îi prelucrează antigenic şi exteriorizează pe suprafaţa lor antigene specifice micobacteriilor şi citokinelor de tip IL-1, factorul de necroză tumorală (TNFα - tumor necrosis factor-alpha). Funcţia prezentatoare de antigene este determinată genetic. Antigenele *M.tuberculosis* sunt prezentate pe suprafaţa macrofagelor în asociere cu moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC) determinate de alelele HLA ale celulei gazdă. Răspunsurile imune şi inflamatorii locale din zona cu antigen reglează exprimarea moleculelor de adeziune pe celulele endoteliale, promovând acumularea de limfocite în zona respectivă, rularea limfocitelor fiind mediată de selectină şi integrină. Antigenul este prelucrat de celulele dendritice, sau de macrofage, monocite şi prezentat unui număr mic de celule TH1.

Macrofagele, prin intermediul interleucinei-1 atrag din circulaţie limfocitele T şi le transmit informaţia genetică. T-limfocitele helper (TH1) cu fenotip CD4+ secretă IL-2, interferonul (γ IFN) şi factorul de necroză tumorală (TNF) şi recunosc antigenele

prezentate de T macrofage în asociere cu moleculele de clasa a II-a ale complexului major de histocompatibilitate (MHC). T limfocitele supresori cu fenotip CD8+ recunosc antigenele în asociere cu moleculele de clasa I ale MHC.

Activarea macrofagelor de către limfocitul TH1 sporeşte puterea macrofagelor de a distruge bacilii fagocitaţi şi este apreciată ca *imunitatea mediată celular.*

Ambele subpopulaţii de T-limfocite reprezintă celulele imunomodulatorii şi sunt determinate genetic. CD8+ promovează acţiunea macrofagelor la formarea efectului *hipersensibilizării de tip întârziat.* Unul din citokinele importante produse de macrofage este IL-12 care contribuie la mărirea numărului de TH1 şi sporeşte activitatea răspunsului imun celular. Odată cu implicarea în procesul imun al macrofagelor activate şi al T-limfocitelor se începe *inflamaţia specifică.* Dacă macrofagele activate de T-limfocite helper nu reuşesc distrugerea infecţiei (care este masivă), atunci în proces se implică limfocitele CD8+ citotoxice care determină apariţia granulomului.

Mecanismele leziunii imune

1. recunoaşterea specifică a antigenului, proces mediat de macrofage şi pe calea alternă a complementului;
2. migrarea limfocitelor către locurile unde se află antigenul;
3. amplificarea răspunsului inflamator prin recrutarea de către componentele complementului, citokine etc.a celulelor efectoare specifice şi nespecifice;
4. participarea macrofagelor şi limfocitelor la distrugerea antigenului şi îndepărtarea resturilor antigenice prin fagocitoză.

Aceste mecanisme finalizează în răspunsuri inflamatorii şi imune bine controlate care protejează organismul de antigenul agresor. Disfuncţia fiecărui sistem de apărare a organismului poate leza ţesuturile gazdei şi produce boală cu manifestări clinice.

Celulele CD8+ citotoxice sunt activate de IL-2 pentru a deveni celule killer. Odată recrutate, macrofagele suferă frecvent transformarea celulară epitelioidă şi formează celule gigante ca răspuns la IL-4 şi INF-γ. Acest tip de infiltrat celular mononuclear se numeşte *inflamaţie granulomatoasă* şi este caracteristic pentru tuberculoză.

În decursul infecţiilor cu bacterii facultativ intracelulare, interacţiunea dintre patogen şi celulele sistemului imun reprezintă un fenomen localizat, leziunea granulomatoasă fiind „sediul central" al răspunsului imun.

În stadiile timpurii al formării granulomului are loc un influx de PMN (polimorfonucleare neutrofile) şi monocite sangvine care ajung din circulaţia în focar sub acţiunea unor semnale proinflamatorii mediate de produşi bacterieni şi citokine. Celulele endoteliale activate din vecinatatea leziunii primare exprimă pe suprafaţă selectine şi integrine în cantităţi crescute, molecule care favorizează procesul de diapedeză al fagocitelor şi formarea leziunii exudative. Inflamaţia granulomatoasă reprezintă un aspect histopatologic de inflamaţie cronică, caracterizat printr-o reacţie predominant celulară, numit **granulom.** Sub influenţa citokinelor are loc transformarea celulelor nespecifice (macrofage, monocite, granulocite) în celule specifice. Astfel, **granulomul tuberculos** *reprezintă un focar tuberculos cu necroză în centru, în care se apreciază M.tuberculosis, înconjurat de celule epitelioide, celule gigante Langhans, un strat de celule limfoide şi altul de ţesut conjunctiv, care limitează granulomul.* La formarea necrozei în centrul granulomului contribuie limfocitele CD8+ citotoxice, TNF, apoptoza.

Incapacitatea organismului gazdă de a forma granulomul sau distrugerea acestei leziuni organizate are ca rezultat agravarea afecţiunii cauzate de agentul infecţios. Un exemplu elocvent aici poate fi tuberculoza la persoanele HIV infectate. Pe de altă parte, leziunile granulomatoase extinse produc perturbări ale funcţiilor ţesutului în care este localizat transformându-se dintr-un factor de protecţie în unul patologic.

TNFα (cahexin) - este produs de monocite macrofage, T-limfocite. Este un citokin inflamator. În cantități mici mărește sinteza celulelor adezive pe celulele endoteliale, ce permite neutrofilelor să se lipească de peretele vaselor în locul inflamației. TNF sporește sinteza T-limfocitelor helper. În concentrații mari el este cunoscut ca cahexin, din cauza inhibării lipazei lipoproteinice a țesutului adipos, micșorând utilizarea acizilor grași. Aceasta contribuie la cașexie. TNF este cauza necrozei celulelor din motivul formării trombozelor intravasculare. TNF mărește producția IL-1, IL-6 și expresia moleculelor MHC clasa I. Împreună cu γ-interferonul sporește expresia moleculelor MHC clasa II a macrofagelor.

TNFβ (limfotoxin) - este produs de T-limfocitele activate. Funcția principală este inducția apoptozei celulei-țintă.

Apoptoza – este o formă de „moarte celulară" programată. Unul din receptorii membranei celulare pe suprafața macrofagelor, T-limfocitelor este o proteină Fas ligand (FASL). El este reprezentantul TNF. Inducția apoptozei se efectuează de către CD8+ care produce o proteină specială – perforin, capabilă să producă defecte (găuri) în membrana celulei atacate. CD8+ produce proteaze în formă de granule, numite la etapa fatală granzime („sărutul mortal") în interacțiunea CD8+ și celulei-țintă atacate perforinul defectează membrana micobacteriei și granzimele pătrund înăuntrul ei. Ca rezultat se include mecanismul de apoptoză, care se soldează cu fragmentarea nucleului. Acest mecanism de moarte celulară este influențat de IHFα.

Factorii genetici sunt cei care controlează trecerea de la stadiul de infecție la cel de boală împarțind indivizii în „susceptibili" și „rezistenți". Acest determinism genetic a fost demonstrat încă în a. 1927 cînd un număr de 251 de copii au fost vaccinați accidental cu M.tuberculosis viu în loc de BCG. După 6 ani de la acest eviniment, 2% din copiii sufereau de tuberculoză, 51% au fost bolnavi, dar se vindicaseră, 31% au murit, iar 16% nu au prezentat niciodată semne clinice de tuberculoză. Asocierea genetică în tuberculoză este legată de alelele HLA-DR-2 fenotipul B, în Republica Moldova B5 și B35.

Formarea **granulomului** reprezintă un mecanism de protecție al organismului față de infecția cu bacterii facultativ intracelulare, rolul său fiind de limitare a replicării bacteriene și de localizare a procesului infecțios. Aceste deziderate sunt realizate prin:

- ✓ Activarea macrofagelor, celule care au capacitatea de a inhiba creșterea bacteriei;
- ✓ Încapsularea leziunii prin fibroză și calcificare;
- ✓ Procese de necroză care duc la reducerea nutrienților și a aportului de oxigen.

Totuși, în cele mai multe cazuri, reacțiile imune de la nivelul leziunii granulomatoase nu reușesc eradicarea agenților patogeni care vor supraviețui în stare de latență. Între bacteria persistentă în focar și mecanismele de apărare ale gazdei se stabilește un echilibru labil, care poate fi menținut perioade îndelungate de timp.

Granulomul tuberculos poate evolua în 5 moduri diferite după constituire:

5. Menținerea echilibrului dintre bacilul persistent și răspunsul imun local de apărare, cu păstrarea unei stări de imunitate în absența semnelor clinice de boală. La mai mult de 90% din persoanele infectate cu M.tuberculosis infecția rămâne la acest stadiu.
6. Rareori reacțiilor imune de la nivelul granulomului le reușește eradicarea bacteriei.
7. În cazul unui răspuns imun exagerat, reacțiile de necroză se intensifică, afectând țesuturile pe o arie extinsă. Secreția exagerată de citokine duce la apariția fibrozei pulmonare. Bacteria rămâne localizată în interiorul leziunii necrotice. Manifestările clinice vor fi cele cauzate de afectarea pulmonară, evoluția fiind benignă.
8. Ramolirea leziunii granulomatoase ca urmare a acțiunii mecanismelor citolitice. În detritusul celular M.tuberculosis va creste necontrolat, iar la nivelul țesuturilor organului afectat apar leziuni extensive. Se produce diseminarea infecției micobacteriene pe cale hematogenă cu apariția de localizări secundare ale infecției iar eliminarea conținutului

infectat al granulomului în căile bronho-alveolare favorizează răspândirea bacililor în mediul înconjurător. TNF poate fi eliberat în circulaţie, cauzând apariţia caşexiei. Boala are o evoluţie malignă şi este înalt contagioasă.

9. În cazul unui răspuns imun insuficient sau defectuos al LT, leziunea granulomatoasă se dezintegrează rapid şi bacilul este diseminat. La pacienţii cu imunodeficienţe severe (SIDA) leziunea granulomatoasă nu se dezvoltă, afecţiunea având de la început o evoluţie diseminată, în general letală.

Din cauza activării fibroblaştilor, granulomul este înconjurat de un strat de ţesut conjunctiv, care limitează procesul patologic .

Acumularea de granuloame contribuie la formarea afectului primar (I-ul component) al complexului tuberculos primar, situat în segmentele bine aerate ale plămânilor (3, 4, 5, 8), subpleural, mai des pe dreapta. De aici infecţia, care nu a putut fi reţinută de către apărarea imună celulară, pătrunde în vasele limfatice, formând limfangita (al II-lea component) şi este reţinută în ganglionii limfatici regionali (intratoracici), formând al III-lea component al complexului primar – adenopatia hilară.

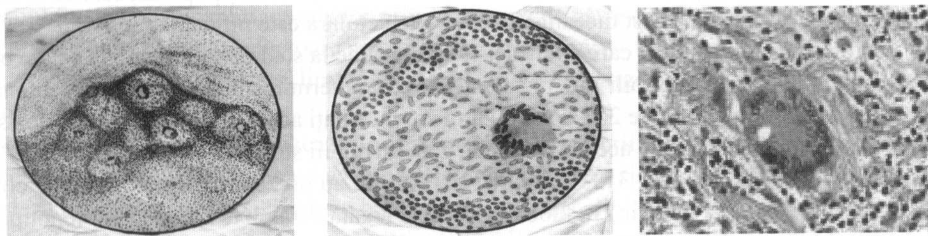


Fig. 3.1. Granulomul tuberculos

Tabloul morfologic al inflamaţiei tuberculoase constă din 3 tipuri:

- I tip de reacţii au la baza lor hipersensibilitatea de tip întârziat şi se caracterizează prin reacţii inflamatorii productive;
- al II tip – exudativ-necrotice, ca rezultat al reacţiilor imune;
- al III tip – mixt.

Reacţiile imune de interacţiune şi sensibilizare a macrofagelor şi T-limfocitelor activate şi acumularea lor până la dezvoltarea sfârşitului logic (formarea granulomului) contribuie la dezvoltarea unor reacţii în diferite organe , numite de A.Strucov paraspecifice. Ele au o origine toxico-alergică, polimorfă, de tip mononuclear.

A.Strucov descrie 5 tipuri de reacţii paraspecifice:

- reacţie macrofagală difuză,
- reacţie macrofagală nodulară,
- infiltraţie limfo-histiocitară,
- vasculite nespecifice,
- necroze fibrinoide.

Aceste reacţii se dezvoltă în diferite organe şi ţesuturi, provocând un polimorfism clinic în formă de ”măşti” ale tuberculozei.

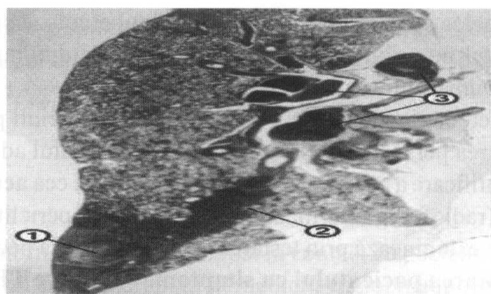


Fig. 3.2. Secţiune histotopografică a plămânului şi a ganglionilor limfatici intratoracici: Complex tuberculos primar: 1.afectul primar în plămân; 2.limfangita; 3.adenopatia. Coloraţia cu hematoxilin şi eozin.

Primele 3 tipuri de reacţii se întâlnesc mai des.

1. **Reacţie macrofagală difuză** – o acumulare de celule macrofagale extinsă în capsulele şi interstiţiul multor organe interne, în foiţele seroase, miocard, etc. Această reacţie manifestă o hiperergie a organismului şi o stare neechilibrată a imunităţii celulare.
2. **Reacţie macrofagală nodulară** – localizarea preponderentă este în miocard cu formarea granulomelor macrofagal-limfocitare în jurul vaselor sangvine asemănătoare cu cele reumatice.
3. **Infiltraţie limfo-histiocitară**, care se atestă în capsulă şi stroma organelor (plămâni, miocard, epicard, renichi, ficat etc.). În rezultatul acestor reacţii apar miocardite, nefrite, hepatite interstiţiale
4. **Vasculitele nespecifice** implică în proces vasele sanguine ale microcirculaţiei şi se manifestă prin infiltraţii limfoide perivasculare de tip coronarit etc.
5. **Necroze fibrinoide** se dezvoltă atât în focarele de inflamaţie specifică, cât şi în afara lor, se pot localiza în vasele sanguine, în peretele alveolar şi în interstiţiu, deseori sunt însoţite de formarea trombelor.

Aceste reacţii paraspecifice fiind morfologic nespecifice au la baza lor etiologia tuberculoasă. Multitudinea modificărilor paraspecifice şi a reacţiilor celulare sunt rezultatul proceselor imunologice. Aceste reacţii constau în pronunţarea stării alergice a organismului caracteristice tuberculozei primare la copii şi adolescenţi şi tuberculozei diseminate şi au un caracter hiperergic. După caracterul reacţiilor celulare primele 3 tipuri reprezintă o reacţie de hipersensibilitate de tip întârziat, al 4-lea – de tip imediat, iar al 5-lea – de tip mixt.

4. DEPISTAREA ŞI DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI

4.1 DEPISTAREA TUBERCULOZEI

Tuberculoza afectează preponderent plămânii - în peste 80-85% cazuri. La adult tuberculoza pulmonară este deseori microscopic pozitivă şi, prin urmare, contagioasă. Identificarea suspecţilor de tuberculoză pulmonară trebuie efectuată cât mai precoce posibil, pentru a preveni răspândirea infecţiei. Dacă suspecţii de TB nu sunt identificaţi, un număr considerabil de bolnavi cu tuberculoză pulmonară microscopic-pozitivă nu vor fi depistaţi în timp real. Aceşti bolnavi vor continua să răspândească infecţia în societate. Lucrătorii asistenţei medicale primare (AMP) sunt primii care au contact cu un suspect de TB. Rolul lor primordial constă în depistarea cât

mai precoce a persoanelor cu simptome sugestive de tuberculoză şi trimiterea lor la specialiştii ftiziopneumologi, astfel contribuind la depistarea precoce, diminuarea răspândirii infecţiei şi respectiv micşorarea numărului cazurilor de TB.

Principala metodă de depistare a TB la nivelul medicinii primare este metoda **pasivă**, care include identificarea persoanelor simptomatice în momentul adresării la lucrătorul medical. A doua metodă de identificare a pacienţilor de tuberculoza este cea **activă** care include examinarea radiologică la adulţi (radiofotografia medicală) din grupele periclitate şi cele cu risc sporit de îmbolnăvire. Copiii se examinează prin testarea tuberculinică (la necesitate radiografia toracică).

Pentru examinarea pacientului cu simptome sugestive TB este necesară:

1. **Obţinerea** unui istoric medical corect

   ➢ **Date anamnestice**

   1. Prezenţa simptomelor caracteristice tuberculozei
   2. Expunerea la TB
   3. Istoricul de TB (infecţie sau boală)
   4. Factori de risc pentru TB

2. **Efectuarea** examenului fizic
   - Starea generală
   - Date percutorii, palpatorii şi stetoacustice
   - Reacţii paraspecifice (eritem nodos pe gambe, cherato-conjuctivita flictenuloasă etc., preponderent la copii)
   - Adenopatie regională
3. **Trimiterea** pacientului la ftiziopneumolog, unde diagnosticul de tuberculoză va fi confirmat sau infirmat.
4. **Metodele clinice de laborator:**
   - Diagnosticul microbiologic
   - Testul tuberculinic
   - Examenul radiologic
   - Investigaţii clinice de laborator

Schema examinării pacientului cu simptome sugestive TB (vezi anexa 2).

Metoda pasivă

Cel mai comun simptom (95% cazuri) este tusea care durează cel puţin 3 săptămâni. Persoanele care prezintă acest semn clinic necesită îndreptarea la ftiziopneumolog pentru a efectua urgent microscopia sputei..

Tusea poate fi însoţită şi de alte semne clinice:

- astenie;
- febră;
- transpiraţie;
- anorexie;
- pierdere ponderală;
- hemoptizie, hemoragie;
- dispnee.

Un pacient cu tuberculoză extrapulmonară poate avea simptoame generale:

- scădere ponderală;
- febră;
- transpiraţii nocturne.

La aceste semne se adaugă simptomatologia organului afectat. Odată ce pacientul este

suspectat de tuberculoză extrarespiratorie el necesită îndreptarea la medicul ftiziopneumolog.

Formele ascunse sau „măştile" tuberculozei necesită o atenţie deosebită:

- pneumonică;
- bronşitică;
- gripală;
- laringiană;
- hemoptoică etc.

Este important ca membrii familiilor ce au fost în contact cu pacienţii microscopic pozitivi şi cu simptoame de tuberculoză să fie îndreptaţi la medicul ftiziopneumolog pentru o examinare mai detaliată.

Cunoaşterea simptomatologiei tuberculozei este decisivă în depistarea precoce a bolii. Lucrătorii AMP, la depistarea un pacient cu simptome sugestive de tuberculoză sau cu un examen radiologic pulmonar anormal, trebuie să direcţioneze pacientul către un medic specialist (ftiziopneumolog), care va efectua examinările necesare pentru a infirma sau confirma tuberculoza. Persoanele cu tuberculoză pot rămâne asimptomatice. Mai mult de 90% din pacienţi cu afectare pulmonară rapid progresivă au una sau mai multe simptome clinice. Aceste simptome apar imediat după debutul bolii determinând mulţi bolnavi de tuberculoză să ceară sfatul medical. Simptomele tuberculozei pot fi depistate la pacienţii care nu cunosc semnele tipice de TB şi care se prezintă la o unitate de medicină primară pentru tratamentul altor afecţiuni.

Metoda activă

Este importantă examinarea periodică, conform unui algoritm prestabilit, a grupurilor de risc sporit de infectare şi dezvoltare a tuberculozei.. Un risc sporit pentru expunere la infecţie o au următoarele categorii:

- persoanele care au contactat cu bolnavii de TB baciliferi sau cu tuberculoză activă fără eliminări de bacili;
- persoanele care au contactat cu animalele bolnave de tuberculoză;
- pacienţii cu sechele posttuberculoase;
- bolnavii cu maladii cronice pulmonare nespecifice;
- persoanele cu etilism cronic, narcomanie, HIV infectaţi;
- pacienţii cu diabet zaharat, ulcer stomacal;
- bolnavii trataţi cu imunodepresante (inclusiv şi cu corticosteroizi);
- gravidele şi perioada postnatală;
- copiii nevaccinaţi;
- persoanele cu dezavantaj material (pensionarii, invalizii, neangajaţii în câmpul muncii etc.)
- persoanele cu condiţii de trai nesatisfăcătoare (boschetarii, căminele şi apartamentele aglomerate, subsolurile etc.);
- lucrătorii cu condiţii nesatisfăcătoare de muncă (migraţia, surmenaj fizic şi psihic, alte noxe profesionale);
- contingentul de deţinuţi, inclusiv în primele 6 luni după eliberare.

Componenţa grupelor de risc nu este constantă şi este supusă schimbărilor dinamice permanente, în legătură cu care e necesară modificarea şi perfecţionarea lor în dependenţă de situaţia epidemiologică şi social-economică din teren. În cazul apariţiei simptomologiei sugestive pentru tuberculoză persoanele din aceste grupe vor fi examinaţi conform documentelor în vigoare ale Ministerului Sănătăţii.

Grupele periclitate sunt examinate pentru prevenirea răspândirii tuberculozei de către angajaţii din sfera de deservire a populaţiei (salariaţii din întreprinderile alimentare, instituţiile

medicale, comunale şi cele pentru copii) care se realizează prin examene medicale profilactice şi periodice ale acestor angajaţi (la angajare şi o dată pe an).

Sunt supuse controlului radiologic persoanele care se angajează la serviciu, studii, premilitarii, la depunerea actelor pentru căsătorie, plecarea peste hotare sau cu alte scopuri diagnostice sau profilactice (control radiologic ocazional). Radiofotografia medicală este contraindicată copiilor, adolescenţilor (băieţii până la 16 ani, fetele până la 18 ani), femeilor gravide şi în perioada postnatală. La prezenta manifestărilor clinice metoda radiologică de examinare va fi radiografia cutiei toracice – radiaţia mai mică (0,1 R) şi posibilităţi diagnostice mai mari, radiografia medicală (0,56 R).

4.2 DIAGNOSTICUL MICROBIOLOGIC

Depistarea micobacteriei tuberculozei este elementul esenţial pentru:

- diagnosticul TB la persoanele cu simptoame clinice;
- diagnosticul diferenţial al modificărilor pulmonare radiologice;
- urmărirea evoluţiei clinice şi a eficacităţii tratamentului;
- aprecierea sensibilităţii agentului patogen la preparatele antituberculoase şi corijarea schemelor de tratament;
- evaluarea vindecării;
- aprecierea contagiozităţii unui caz de boală.

Serviciul de microbiologie în ţările cu morbiditatea înaltă a tuberculozei trebuie să constituie componentul principal în Programele Naţionale de Tuberculoză. La etapa actuală când incidenţa tuberculozei creşte pe plan mondial, odată cu răspândirea tot mai largă a infecţiei HIV/SIDA şi mai ales odată cu apariţia tot mai frecventă a formelor multirezistente de tuberculoză, microbiologiei tuberculozei îi revine un rol deosebit de important în toate programele ştiinţifice şi practice consacrate problemelor de control al tuberculozei.

Materialul patologic folosit pentru depistarea *M. tuberculosis* în tuberculoza pulmonară este **sputa**. În fiecare caz suspect de tuberculoză trebuie să se asigure colectarea a 3 probe de spută timp de 2 zile consecutive.

Daca pacientul nu elimină spută, pot fi folosite alte materiale patologice: lavajul bronşic, tubajul gastric, produsele recoltate prin bronhoscop, sputa indusă.

În TB extrapulmonară pentru depistarea *M. tuberculosis* se folosesc următoarele materiale patologice: exsudatul pleural, lichidul cefalorahidian, ţesutul afectat, urina etc.

Produsele recoltate prin bronhoscop, în cursul manevrei de bronhoscopie, constituie un material foarte informativ pentru orice investigaţie microbiologică cu scop de diagnostic. Deasemenea sunt informative produsele provenite prin biopsii sau prin puncţii. Însă cel mai frecvent sunt examinate microscopic produsele provenite din secreţia bronhoalveolară.

Recoltarea sputei la persoanele cu simptoame clinice caracteristice tuberculozei

Pentru o examinare microbiologică în scopul diagnosticării tuberculozei sunt necesare minimum **2 probe** de produs patologic recoltate în timp diferit (2 zile).

Proba 1 (pe loc). În ziua când pacientul se prezintă în cabinetul de tuberculoză la ftiziopneumolog, el este îndreptat la punctul de recoltare, unde în prezenţa cadrului medical se va recolta **prima probă** de spută.

Proba 2 (proba matinală). După recoltarea pe loc a probei de spută, pacientul primeşte un container steril, în care trebuie să recolteze **a doua probă** de spută a doua zi dimineaţa, imediat după trezire (sau pe parcursul a două-trei ore după trezire),.

Dacă produsul patologic va fi examinat şi prin metoda de însămânţare, atunci recoltarea

se va face fie înainte de administrarea oricărui tuberculostatic, fie după o întrerupere de minimum 3 zile a acestuia. Pentru persoanele care au primit (sau primesc) tratament cu antibiotice spectru larg examinarea se va efectua după 2 zile de întrerupere a tratamentului. În terapia intermitentă se va profita de pauzele dintre prize, recoltarea produselor efectuându-se în ajunul următoarei prize.

Metode microbiologice de depistare, izolare şi testare a sensibilităţii *M.tuberculosis*

1. Examenul microscopic:
    - Colorarea Ziehl-Neelson
    - Colorarea cu fluorocromi (auramin-rodamină)
2. Examenul bacteriologic (examenul prin cultură):
    - Însămânţarea pe medii nutritive solide (Lowenstein-Jensen)
    - Cultivarea micobacteriilor pe medii lichide (BACTEC, MB/BacT)
3. Metode molecular-genetice:
    - Metoda molecular-genetică -GenoType® MTBDRplus;
    - Metoda molecular-genetică –Gene Xpert MTB/RIF;
    - Metoda molecular-genetică BD ProbeTec™.

4.2.1 EXAMENUL MICROSCOPIC

Examenul microscopic se efectuează în tuberculoză cu scopul:

- depistării unor bolnavi noi, eliminatori de bacili şi pentru diagnosticul precoce al TB,
- monitorizării bacteriologice in dinamică a bolnavilor cu diagnosticul de tuberculoză confirmat şi verificarea eficacităţii tratamentului.

Punerea în evidenţă la microscop a micobacteriilor se bazează pe proprietatea comună a tuturor speciilor genului *Mycobacterium,* acido-alcoolo-rezistenţa. Din punct de vedere epidemiologic, examenul microscopic are o importanţă deosebit de mare, deoarece permite identificarea rapidă a surselor de mare infecţie. Gradul de infecţiozitate al bolnavilor de tuberculoză este în mare măsură legat şi de numărul de bacili eliminaţi. Rapiditatea prin care se pune diagnosticul prin examen microscopic permite instituirea la timp a tratamentului, ca şi luarea măsurilor de profilaxie în focarele cele mai periculoase din punct de vedere epidemiologic.

În cursul tratamentului cu tuberculostatice la bolnavii baciliferi examenul microscopic este metoda care permite aprecierea cantitativă a scăderii numărului de bacili şi al negativităţii. Aceste rezultate reprezintă criteriul cel mai important în urmărirea eficienţei terapiei în primele luni ale tratamentului. Persistenţa examenului microscopic pozitiv este un criteriu al ineficienţei tratamentului şi un semn de depistare precoce al apariţiei rezistenţei. Valoarea examenului microscopic pentru controlul bacteriologic în primele luni ale terapiei este foarte mare, fiind o metodă mai eficientă decât însămânţarea în această perioadă. Metodele cunoscute de examen microscopic sunt:

- **colorarea frotiului prin metoda Ziehl-Neelsen** şi examinarea la microscop obişnuit;
- **colorarea cu substanţe fluorocrome** şi examinarea cu ajutorul microscopiei fluorescente. Ea măreşte rentabilitatea examenului microscopic cu 40% faţă de microscopia obişnuită.

Examenul microscopic al frotiurilor, efectuate din diferite produse biologice, permite confirmarea rapidă a diagnosticului la bolnavii cu tuberculoză, eliminatori de numeroşi bacili, care sunt surse importante de răspândire a infecţiei. Acest examen se realizează prin analiza frotiului, fie efectuat direct din produsul patologic, fie după o omogenizare şi concentrare prealabilă a acestuia.

Examenul microscopic al sputei la BAAR are o valoare exclusivă în diagnosticul precoce al tuberculozei. Acesta este superior altor metode prin confirmare rapidă, cost redus, accesibilitate

majoră. Dar are şi unele dezavantaje - sensibilitatea redusă şi necesitatea corectitudinii în executare.

La colorarea cu fucsină fenicată micobacteriile tuberculozei se depistează sub formă de bacili fini, uşor încurbaţi, de culoare roşie-zmeurie, ce conţin cantităţi variate de granule. Microorganismele situate câte una, câte două sau în grupe se vizualizează bine pe fundalul albastru al altor componente ale preparatului. Aşezarea caracteristică a celulelor bacteriene este sub forma cifrei romane "V". În interiorul unor celule bacteriene pot fi depistate regiuni de colorare mai intensă, în urma căreia ele se aseamănă cu "mărgele", iar regiunile colorate mai slab se vizualizează sub formă de "fâşii". De asemenea, în preparat pot fi depistate şi forme modificate ale agentului patogen sub formă de aglomerare de granule acido-rezistente, structuri rotunde sferice L-transformate sau sub formă de miceliu. Totuşi, în caz de detectare a formelor modificate ale microorganismelor acido-rezistente, rezultatul pozitiv trebuie confirmat prin metode suplimentare de examinare. În caz contrar, rezultatul trebuie considerat negativ.Unele microorganisme care nu aparţin *M.tuberculosis* pot avea diferite forme – de la bacili lungi până la coci cu intensitate de colorare diferită.

Micobacteriile non-tuberculoase pot să difere după gradul de acido-alcoolo-rezistenţă, ceea ce se poate evidenţia la decolorarea frotiului – la pierderea parţială a colorării acido-rezistente ele capătă culoare violet-zmeurie. Metoda microscopică permite detectarea micobacteriilor în prezenţa a mai mult de 5 000 – 10 000 de corpi microbieni într-un ml de material. Această cantitate de micobacterii se conţine în sputa bolnavilor cu forme avansate în progresie, pe când în stadiul iniţial al maladiei, în lipsa destrucţiei ţesutului pulmonar,, cantitatea micobacteriilor eliminată de bolnav este sub limita de detectare prin metoda microscopică.

Astfel, la majoritatea bolnavilor care elimină o cantitate neînsemnată de micobacterii screning-ul primar menţionat mai sus este insuficient pentru depistarea procesului tuberculos şi trebuie suplimentat cu metode mai sensibile.

În afară de aceasta, detectarea microscopică a micobacteriilor acidorezistente nu permite tipizarea micobacteriilor în cadrul *M.tuberculosis complex*, precum şi diferenţierea de micobacteriile non-tuberculoase – agenţii patogeni ai micobacteriozelor şi micobacteriile saprofite care nu afectează omul şi animale şi, prin urmare, nu permit determinarea exactă a etiologiei procesului.

4.2.2 EXAMENUL PRIN CULTURĂ

Metoda culturii cu testarea sensibilităţii *M.tuberculosis este utilizată în scopul:*

- diagnosticului diferenţial al tuberculozei;
- testării sensibilităţii agentului patogen la preparatele antituberculoase;
- confirmării exacte a naturii tuberculoase a maladiei;
- determinării apartenenţei taxonomice a agentului patogen.

Izolarea micobacteriilor tuberculozei are particularităţile sale. Ele constau în multiplicarea excesiv de lentă a micobacteriilor – timpul de divizare a celulei microbiene constituie 18 – 20 ore. Aceasta necesită un termen îndelungat de incubaţie pentru a obţine creşterea vizibilă a coloniilor. Termenul îndelungat de incubaţie dictează necesitatea respectării unui şir de reguli pentru a păstra viabilitatea celulelor şi proprietăţilor de creştere a mediului nutritiv.

Avantajele principale în aplicarea culturii:

- Metoda de cultivare este cu mult mai sensibilă decât microscopia
- Permite izolarea culturii pure de micobacterii
- Permite diferenţierea tipului de micobacterii
- Permite tipizarea micobacteriilor în cadrul *M tuberculosis complex*
- Permite determinarea exactă a etiologiei procesului specific

- Testarea sensibilității agentului patogen izolat la preparatele specifice.

Mediile nutritive pentru cultivarea micobacteriilor

Pentru cultivarea micobacteriilor se folosesc diferite medii nutritive, care se pot selecta în 3 grupe de bază:

- medii nutritive solide pe bază de ou;
- medii nutritive solide sau semilichide pe bază de geloză;
- medii nutritive lichide sintetice și semisintetice.

Fiecare din aceste medii are proprietăți pozitive și negative.

În legătura cu aceasta, pentru sporirea eficienței metodei culturii se recomandă efectuarea concomitentă a cultivării micobacteriilor pe diverse medii nutritive cu compoziție diferită.

Metode microbiologice de diagnostic prin cultură pe medii solide (Lowenștein-Jensen)

Coloniile tulpinilor de *M.tuberculosis* apar pe suprafața mediilor nutritive pe bază de ou sub diferite forme. Macroscopic coloniile culturilor virulente sunt colonii bine dezvoltate (creștere eugonică), de obicei sub formă de colonii „*R*" de diferite dimensiuni și tipuri, au o nuanță de culoarea fildeșului, suprafață neregulată. În cazul unei creșteri abundente, apar colonii confluente care devin nenumărabile. Coloniile, de obicei, sunt uscate, zbârcite, dar în cazul disocierii este posibilă și prezentarea coloniilor umede, ușor pigmentate. Pigmentul roz-gălbui se deosebește brusc de pigmentul oranj sau galben al micobacteriilor saprofite sau al unor micobacterii non-tuberculoase, care cresc de obicei sub forme „*S*".

Micobacteriile non-tuberculoase sau saprofite avirulente sunt de obicei mai aspre, groase, uneori colorate mai puțin intensiv și nu formează de regulă aglomerate sub formă de garou (lipsește cord factorul). Totuși unele specii de micobacterii non-tuberculoase (fotocromogene) pot crește sub forma "R" caracteristică pentru *M.tuberculosis*. Majoritatea micobacteriilor non-tuberculoase și saprofite au granule acidoalcoolorezistente asemănătoare morfologic cu cele ale micobacteriilor virulente ale tuberculozei. Pe frotiurile din culturi de micobacterii nontuberculoase, așezarea bacteriilor este neregulată în câmpul microscopic, fără tendință de a se dispune în grămezi sau corzi. Chiar dacă unele micobacterii nontuberculoase prezintă o oarecare tendință de grupare în corzi, acestea sunt sau foarte mici, sau mai dispersate. La aceste micobacterii bacilii sunt dispersați în câmpul microscopic, pe când la *M.tuberculosis* bacilii se disting în formă de corzi și există foarte puțini bacili izolați.

La izolarea culturii micobacteriilor acidorezistente care corespund caracteristicilor menționate mai sus, trebuie efectuată evaluarea cantitativă a intensității creșterii. Înregistrarea rezultatelor trebuie să fie calitativă, indicând absența sau prezența creșterii vizibile a coloniilor și cantitativă, precizând numărul coloniilor vizibile pe toate tuburile însămânțate.

Metode microbiologice de diagnostic prin cultură pe medii lichide.

Diagnosticul tuberculozei prin metode microbiologice clasice (cultivarea micobacteriilor)adeseori nu mai satisface la etapa actuală cerințele clinicienilor. Durata de la examinarea pacientului și recoltarea sputei, izolarea culturii pure micobacteriene, testarea sensibilității și până la identificarea și tipizarea tulpinii micobacteriene izolate poate fi între 4-6 săptămâni și 2-3 luni. Din aceste considerente majoritatea laboratoarelor au astăzi un interes major pentru metodele moderne rapide de izolare, testare a sensibilității, identificate și prezentate în continuare. Elaborarea și implementarea unor sisteme de detecție rapidă a multiplicării micobacteriene realizează scurtarea duratei de diagnostic cu două-trei săptămâni și mai mult. Sistemele în cauză sunt cu mult mai efective decât metodele clasice, dar și mult mai costisitoare. Costurile ridicate ale acestor sisteme le face greu accesibile în țările slab dezvoltate. La etapa actuală aceste sisteme sunt cu succes implementate în serviciul de labrator în domeniul controlului tuberculozei.

Metoda **BACTEC MGIT 960** monitorizează calorimetric multiplicarea micobacteriilor. Sistemul are un principiu de funcţionare diferit de cel radiometric. În acest sistem a fost eliminat riscul utilizării unor substanţe radioactive. Sistemul BACTEC MGIT 960 se bazează pe principiul fluorimetric pentru a marca scăderea concentraţiei oxigenului din mediul de cultură. În tubul cu mediu nutritiv este prezent un fluorocrom, fluorescenţa căruia este stopată de oxigenul din mediu. Odată cu multiplicarea micobacteriilor, care utilizează oxigenul din mediu, proprietatea de a stopa fluorescenţa scade, moment care este fixat de către nişte senzori pentru fluorescenţă. Se utilizează un mediu lichid de tip Middlebrook $7H_{12}$, care are la bază mediul $7H_9$ suplimentat cu catalază, albumină şi hidrolizat de cazeină. Tuburile cu mediu lichid au fixate în partea declivă un detector colorimetric, a cărui culoare virează de la verde închis la galben, pe măsura acumulării bioxidului de carbon (CO_2). Ultimul este produs în cursul metabolismului micobacterian. Tuburile speciale folosite în sistemul BACTEC MGIT 960 sunt citite automat de către aparat la fiecare 60 minute. Pentru unele micobacterii non-tuberculoase pozitivarea poate apărea în mai puţin de 7 zile, iar pentru *M.tuberculosis* în 3-21 de zile. Timpul necesar pozitivării culturii în acest sistem e mult mai mic comparativ cu cel necesar folosirii unui mediu solid. Cu ajutorul sistemului BACTEC MGIT 960 se pot face şi testările sensibilităţii tulpinilor micobacteriene izolate la preparatele antituberculoase de linia 1 şi 2. Rezultatul obţinut prin sistemul în cauză scurtează termenul necesar metodei clasice pe medii solide cel puţin cu 10 zile, până la 60 zile. Sistemul BACTEC MGIT 960 poate identifica rapid *M.tuberculosis* dacă utilizăm p-nitroacetil-amino-beta-hidroxipropiofenona (testul NAP).

Aparatul BACTEC MGIT 960 are o capacitate de incubare de 8000 flacoane anual, sau 960 tuburi la o încărcare a sistemului.. În sistemul BACTEC MGIT se poate efectua automat şi testarea sensibilităţii *M.tuberculosis către preparatele antituberculoase de linia 1.*

OMS recomandă în scopul detecţiei rapide a *M.tuberculosis* şi testării sensibilităţii tulpinilor izolate la preparatele antituberculoase utilizarea pe larg în laboratoarele de profil a sistemului BACTEC MGIT 960, care cu timpul trebuie să înlocuiască metodele clasice.

Metoda BACTEC MGIT 960 este utilizată în scopul:1. diagnosticului diferenţial al tuberculozei la unele categorii de pacienţi,atunci când celelalte metode nu au dat rezultatul scontat; 2. testării rapide a sensibilităţii *M.tuberculosis* la pacienţii cu eşec al tratamentului în faza intensivă.

Metoda MB/BacT-Alert monitorizează *colorimetric* multiplicarea micobacteriană eliminând de asemenea dezavantajele radiometriei. Tuburile cu mediu lichid (7H9) au fixate în partea declivă un detector colorimetric, a cărui culoare virează de la verde închis la galben, pe măsura acumulării CO_2 produs în cursul metabolismului micobacterian. Un dispozitiv reflectometric înregistrează la fiecare 10 minute lumina reflectată la nivelul detectorului, care creşte odată cu virajul culorii acestuia. Atunci când multiplicarea bacteriană atinge o densitate de 10^6-10^7 germeni/ml., aparatul semnalează optic şi sonor pozitivitatea culturii. Mediului de cultură i se adaugă în prealabil o soluţie cu factori care stimulează multiplicarea germenilor („soluţie de îmbogăţire"), iar în cazul produselor patologice contaminate cu floră microbiană o mixtură de antibiotice în scopul prevenirii suprainfectării culturii. Sputa se omogenizează de preferinţă folosind metoda cu NALC-NaOH. În tuberculoza pulmonară, rezultatul pozitiv se obţine în medie cu 10 zile mai repede decât în cazul folosirii mediilor solide clasice. În 20-25% din cazuri, semnalul pozitiv poate apărea în 5-7 zile.

4.2.3 METODE MOLECULAR-GENETICE

Metode moleculare de diagnostic şi identificare a speciilor micobacteriene în tuberculoză

Metodele biologiei moleculare sunt astăzi utilizate pe larg în diagnosticul şi

identificarea speciilor micobacteriene izolate prin tehnicile menţionate mai sus. De asemenea aceste metode au o utilizare mai largă în ţările dezvoltate din considerentele preţurilor ridicate şi al tehnologiilor avansate..

Identificarea micobacteriilor se poate face rapid utilizând hibridizarea cu sonde nucleotide marcate radioactiv sau neradioactiv. Monocatenele de ADN ale fragmentelor micobacteriene din materialul patologic investigat se pot astfel hibridiza, alipindu-i secvenţe complementare elaborate artificial, specifice pentru *M.tuberculosis* sau altor specii micobacteriene non-tuberculoase. Tehnicile biologiei moleculare permit la ora actuală amplificarea , detectarea şi identificarea ADN micobacterian prin procedee rapide şi automatizate.

Cea mai cunoscută şi pe larg utilizată metodă a biologiei moleculare este ***reacţia de polimerizare în lanţ*** *(Polimerase Chain Reaction-PCR)*. Prin această tehnologie se amplifică ADN bacterian prezent în materialul "ţintă", făcând posibilă detectarea lui prin metode tehnice devenite uzuale. Reacţia de polimerizare în lanţ este o metodă simplă de detecţie-identificare a ADN micobacterian în produse patologice sau culturi. Evaluarea sa ca metodă curentă a micobacteriologiei clinice nu este însă definită. Identificarea prezenţei ADN bacterian nu specifică dacă germenii sunt sau nu viabili. De asemenea, un rezultat pozitiv obţinut prin examinarea sputei unui pacient cu simptoame clinice de tuberculoză pulmonară nu poate demonstra activitatea procesului specific. Pentru aceasta sunt necesare alte metode suplimentare de diagnostic. În ultimii ani au fost elaborate în domeniul biologiei moleculare un şir întreg de noi metodologii, care au sporit şi mai mult importanţa acestor metode. Una din aceste elaborări noi constă şi în metodele de apreciere a sensibilităţii agentului patogen la preparatele medicamentoase. Principiul metodei constă în depistarea marcherilor genetici responsabili de rezistenţă la unele sau alte preparate medicamentoase, utilizate în tratamentul maladiilor infecţioase. În ultimul deceniu au fost obţinute progrese considerabile în studiul bazelor moleculare a apariţiei rezistenţei medicamentoase a *M.tuberculosis*. S-au determinat marcherii genetici ai rezistenţei medicamentoase la preparatele strategice, Izoniazidă (INH) - genele „katG" şi "+inhA"; la Rifampicina (RMP) - gena „rpoB", precum şi la Streptomicină (SM) - genele „rpsL" şi „+rrS". Reacţia de amplificare genică poate permite identificarea în mai puţin de 24 ore a secvenţei de inserţie IS6110, a altor secvenţe de inserţie sau a genelor care codifică ARN 16S specifice pentru complexul *M.tuberculosis.*

Ştiinţa aplicativă modernă dispune de modalităţi de depistare şi testare a sensibilităţii micobacteriilor direct în produsele patologice, prin amplificarea genelor care codifică antigene majore (ex. proteina de 65 kD), ARN 16S, secvenţa de inserţie IS 6110 sau marcherii genetici ai rezistenţei medicamentoase.

Metodele moleculare de determinare a rezistenţei sunt specifice şi totodată necesită o rigurozitate şi un profesionalism de cel mai înalt nivel. Utilizarea acestor metode impune dotarea cu echipament performant şi subvenţionare adecvată.

Metoda molecular-genetică -GenoType® MTBDRplus.

Metoda molecular-genetică GenoType® MTBDRplus este utilizată pentru testarea sensibilităţii *M.tuberculosis* către preparatele antituberculoase strategice – izoniazida şi streptomicina. Identificarea rezistenţei la Rifampicina este bazata pe detectarea celei mai importante mutatii a genei **rpoB**(codifica subunitatea-ß a ARN polimerazei).

Pentru determinarea nivelului inalt de rezistenţă la izoniazida se studiază gena **katG** (care codifica peroxidaza), iar pentru stabilirea nivelului jos de sensibilitate se studiază gena **inhA** (care codifica NADH enoil ACP reductaza).

Metoda molecular-genetică GenoType® MTBDRplus va fi utilizată cu scopul: testării rapide a sensibilităţii *M.tuberculosis* către preparatele antituberculoase strategice; geno-identificării micobacteriilor non-tuberculoase.

Prin metoda **GenoType®MTBDRplus** vor fi examinaţi: bolnavii cu tuberculoză caz nou şi recidive microscopic pozitivi, care au fost în contact cu pacienţi de TB MDR - înainte de iniţierea tratamentului specific, pentru depistarea rapidă a rezistenţei antituberculoase; bolnavii HIV infectaţi cu rezultat al microscopiei sputei pozitiv; bolnavii cu rezultate nesatisfăcătoare după faza intensivă de tratament (rezultat pozitiv al microscopiei sputei), la care afecţiunea poate fi cauzată de tulpini *M.tuberculosis* rezistente la medicamente; bolnavii care au întrerupt tratamentul specific, şi încep un tratament nou după abandon şi sunt microscopic pozitivi.

Metoda molecular-genetică – Xpert MTB/RIF.

Metoda Xpert MTB/RIF este propusă de OMS (2011) pentru depistarea rapidă a cazurilor de tuberculoză, ca metodă de screening printre persoanele cu simptome clinice caracteristice tuberculozei. Testul se bazează pe multiplex, PCR în timp real, cu greutatea moleculara pentru a detecta si a diagnostica MTB. Tot odată această metodă permite depistarea rapidă a rezistenţei către Rifampicină. Metoda este foarte simplă în utilizare şi poate fi aplicată în laboratoarele de nivel periferic, sau chiar la nivel de AMP. Metoda nu necesită laboratoare cu securitate biologică de nivel 2 sau 3. Rezultatele cu rezistenţă la RIF sunt disponibile în numai 2 ore.

Totodată aparatul şi testele utilizate în această metodă la etapa actuală sunt scumpe. Din aceste considerente utilizarea acestei metode ca metodă de screening este limitată şi efectuată conform unui algoritm prestabilit.

Prin metoda Xpert MTB/RIF vor fi examinate următoarele categorii de pacienţi: persoanele cu simptome clinice caracteristice TB, care au fost în contact cu pacienţi de TB MDR , diagnosticul diferenţial la pacienţii cu simptome clinice şi radiologice sugestive pentru tuberculoză cu rezultate negative la examinarea microscopică repetată; copii cu simptome clinice caracteristice tuberculozei, din focarele de TB MDR; pacienţii HIV pozitivi, la care sunt prezente simptome sugestive pentru tuberculoză.

Metoda molecular-genetică -GenoType®Mycobacterium CM.

Metoda în cauză este utilizată pentru identificarea prin genotipare a *M.tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M.bovis*, *M. bovis BCG*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M.caprae*, *M. microti*, *M. pinnipedii*) şi micobacteriilor non-tuberculoase (*M. avium ssp.*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M.scrofulaceum*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. peregrinum*, *M. marinum*, *M.ulcerans* etc.).

Prin metoda **GenoType®Mycobacterium CM** vor fi examinaţi: bolnavii cu diferite afecţiuni pulmonare, de la care se suspectează o patologie cu micobacterii non-tuberculoase pentru stabilirea apartenenţei lor taxonomice(în special pacienţi HIV pozitivi). Deasemenea se va utiliza pentru geno-identificarea tulpinilor izolate de micobacterii non-tuberculoase.

Metoda molecular-genetică BD ProbeTec™.

Metoda molecular-genetică BD ProbeTec™ este un sistem semi-automat de diagnostic direct din material patologic a *M.tuberculosis complex* şi de asemenea identificarea genică a speciilor de *Mycobacterium*. Metoda are la bază amplificarea izotermica in regim *„real-time”* în fluorescenţă şi detecţie rapida. Metoda va fi utilizată pentru diagnosticul diferenţial al tuberculozei extrapulmonare. De asemenea poate fi utilizată în unele cazuri complicate de diagnostic diferenţial al tuberculozei pulmonare la copii sau adulţi. De asemenea metoda va fi utilizată pentru identificarea prin genotipare a *M.tuberculosis complex* şi micobacteriilor non-tuberculoase.

4.2.4 METODE DE TESTARE A SENSIBILITĂŢII M.tuberculosis

Studiul spectrului şi gradului de rezistenţă al micobacteriilor la preparatele antituberculoase are o importanţă semnificativă pentru:

- tactica tratamentului bolnavilor,

- controlul eficacității tratamentului,
- determinarea pronosticului maladiei şi
- efectuarea monitoringului epidemiologic al rezistenţei medicamentoase a micobacteriilor în limitele unui anumit teritoriu, ţări şi comunităţi mondiale.

Gradul de rezistenţă medicamentoasă a micobacteriilor se determină în conformitate cu criteriile stabilite, care depind atât de activitatea antituberculoasă a preparatului medicamentos, cât şi de concentraţia lui în focarul de afectare, doza terapeutică maximă, farmacocinetica preparatului şi alţi factori.

Studierea rezistenţei medicamentoase urmăreşte 4 obiective:

1. planificarea tratamentului de proporţii ;
2. aprovizionarea cu informaţie clinic utilă pentru corijarea individuală a schemei de tratament
3. studiul rezistenţei antituberculoase pe plan naţional (sau în cadrul unui teritoriu)
4. cercetări ştiinţifice

Metodele convenţionale de a evalua sensibilitatea la tuberculostatice înseamnă determinarea creşterii micobacteriilor pe medii solide care conţin tuberculostatice în comparaţie cu medii care nu conţin tuberculostatice.

Actualmente pentru determinarea rezistenţei medicamentoase a micobacteriilor la preparatele antituberculoase în practica internaţională se utilizează următoarele metode:

- Metoda concentraţiilor absolute (Meissner)
- Metoda proporţiilor (Canetti)
- Metoda coeficientului de rezistenţă (Mitchison)
- Sistemele BACTEC MGIT 960 şi BACTEC 460
- Metode moderne (alternative) - metodele molecular-genetice

Selectarea unei sau altei metode este determinată de abordările metodice tradiţionale, folosite în ţară respectivă. Totuşi, trebuie luat în consideraţie că pentru monitorizarea efectivă, asigurarea vigilenţei epidemiologice asupra rezistenţei medicamentoase şi răspândirii tulpinilor rezistente la medicamente şi, de asemenea, pentru compararea rezultatelor cercetărilor şi eficacităţii tratamentului în limitele unei ţări trebuie utilizată doar o singură metodă din cele unificate propuse.

În Republica Moldova pentru determinarea rezistenţei medicamentoase a micobacteriilor, se aplică tradiţional metoda concentraţiilor absolute pe mediul nutritiv solid pe bază de ou Lowenstein-Jensen şi metoda BACTEC MGIT 960.

Aceaste metode se utilizează în majoritatea cazurilor pentru determinarea indirectă a rezistenţei medicamentoase. Metodă indirectă se numeşte metoda de determinare a rezistenţei medicamentoase după izolarea culturii micobacteriilor. Ea permite examinarea materialului diagnostic ce conţine o oarecare cantitate de micobacterii, deoarece pentru determinarea rezistenţei medicamentoase se folosesc tulpini de micobacterii izolate în prealabil pe medii nutritive. Microorganismele rezistente la medicamente posedă capacitatea de a se înmulţi la o asemenea concentraţie a preparatului în mediu, care exercită o influenţă bactericidă sau bacteriostatică asupra indivizilor sensibili. La determinarea rezistenţei medicamentoase a micobacteriilor pe medii solide, cultura se consideră sensibilă la concentraţia preparatului, care se conţine în mediul în care numărul de colonii de micobacterii crescute într-o eprubetă cu preparat nu depăşeşte 20. Cultura se consideră rezistentă la concentraţia respectivă de preparat numai în cazul prezenţei în eprubeta cu această concentraţie a 20 şi mai multe colonii, în comparaţie cu creşterea în eprubeta de control a unui număr de colonii între 50 - 200, care nu conţin preparatul medicamentos. Pentru sistemul BACTEC se utilizează acelaşi principiu, doar că reyultatul se înregistrează automat.

4.3. TESTUL TUBERCULINIC

Testul tuberculinic reprezintă o investigaţie specifică de caracter imunologic şi are o valoare relativă în diagnosticul tuberculozei, deoarece testul doar constată infecţia tuberculoasă, dar nu şi maladia TB. Testul tuberculinic demonstrează existenţa stării de hipersensibilitate a organismului la proteinele bacililor tuberculoşi, dobândită mai frecvent în rezultatul infectării cu *M.tuberculosis*, cu toate că hipersensibilitatea poate fi indusă şi de bacilul Calmette-Guerin (BCG) după vaccinare sau infectarea cu micobacterii atipice. Substratul îl constituie limfocitele T sensibilizate şi circulante în sânge ,a căror activare în cascadă produce hipersensibilizare de tip întârziat. Testul tuberculinic provoacă o reacţie inflamatorie cu infiltrat celular cutanat considerabil în locul inoculării tuberculuinei. Această reacţie este identificată ca o induraţie vizibilă şi palpabilă în locul inoculării şi poate fi însoţită de eritem, edem şi uneori de o reacţie veziculo-necrotică şi limfadenită regională.

Indicaţii pentru testul tuberculinic:

- Copii din contact cu bolnavi TB (contact familial sau cu rudele, la şcoală etc.)
- Copii cu semne clinice sugestive pentru TB
- Copii cu risc sporit de infectare
- Pacienţii cu infecţie HIV

Substanţa folosită pentru testul tuberculinic se numeşte tuberculină. Tuberculina prezintă tuberculoproteină purificată (PPD) care nu conţine bacili, ci doar produsele lor catabolice. Terminul de tuberculină a fost propus de Robert Koch în anul 1890, când a obţinut extract din tulpina *M.tuberculosis*, în încercarea de a descoperi vaccinul TB. Acest extract este cunoscut ca tuberculina veche (old tuberculin). PPD (purified protein derivative) a fost preparat de Seibert în anul 1934. În anul 1951 acest PPD a fost adoptat de OMS ca standard internaţional. Există diferite tipuri de tuberculină: „old tuberculin", PPD-RT21, PPD-RT23, PPD-CT68, PPD-IC65, PPD-L, IP48 Pasteur. Cel mai frecvent utilizat în lume şi recomandat de OMS este PPD-RT23. În R.Moldova este pe larg utilizată PPD-L elaborată de M. Linkova. Se dozează în unităţi tuberculinice UT. PPD-L este lansată sub formă de soluţie standard în flacoane ce conţin 30 de doze fiecare (o doză = 2UT în volum de 0,1 ml). Tuberculina nu este vaccin.

Tuberculina reprezintă un extract din cultura micobacteriană de tip uman şi bovin cu vechime de 6-8 săptămâni, concentrat prin evaporare până la 1/10 din volumul iniţial.

Intradermoreacţia la tuberculină IDR Mantoux 2 UT

În anul 1908 Mantoux a descris intradermoreacţia cu "old tuberculin", acest test este cunoscut acum ca proba Mantoux. IDR Mantoux 2UT este una dintre cele mai frecvente în practica medicinii generale.

Tehnica probei Mantoux cu 2UT PPD-L

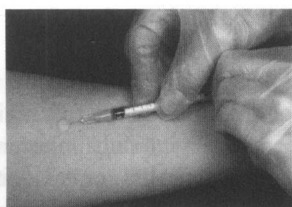
Materiale necesare:

- tuberculina (se verifică valabilitatea şi calitatea produsului);
- seringi 1ml, divizate în 0,10 ml cu ace speciale pentru injecţii intradermice de unică folosinţă;
- soluţie dezinfectantă alcool 70% sau alcool eter;
- vată.

Locul introducerii – faţa anterioară a treimii de mijloc a antebraţului.

Tehnica introducerii – după o dezinfectare în prealabil a tegumentelor cu alcool 70% sau alcool eter, se introduce strict intradermic 0,1 ml (2UT) de PPD-L.

În momentul inoculării se formează o papulă cu aspect de „coajă de portocală" cu dimensiuni de 5-6mm, care dispare peste 10 minute.



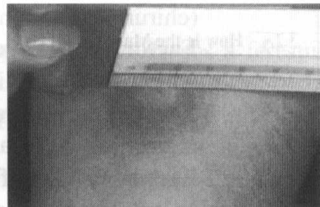


Foto 4.3. IDR Mantoux Corect. Incorect. Se măsoară numai papula

Reacţia organismului la tuberculină poate fi:

- **generală** – febră, astenie, artralgie, modificări patologice în sânge; aceste semne se menţin 1-2 zile;
- **focală** – poate avea loc la introducerea subcutanată a tuberculinei în cazuri de tuberculoză activă. Ea se manifestă prin apariţia sau creşterea tusei, sputei, durerilor toracice;
- **locală** – în locul introducerii tuberculinei observăm eritem, o papulă dermică, vezicule.

Interpretarea IDR Mantoux 2 UT se efectuează peste 72 ore, luându-se în consideraţie doar dimensiunile induraţiei palpabile (diametrul transversal), care se măsoară cu ajutorul unei rigle transparente în milimetri (mm).

Reacţia locală se consideră:

<u>I. Negativă:</u>

1. Prezenţa unui punct doar la locul inoculării tuberculinei.
2. Prezenţa hiperemiei.
3. Prezenţa papulei până la 4 mm (inclusiv) la cei nevaccinaţi şi până la 9 mm (inclusiv) la cei vaccinaţi.

<u>II. Pozitivă:</u>

1. Prezenţa papulei de la 5 mm la nevaccinaţi şi de la 10 mm la cei vaccinaţi, respectiv până la 16 mm (inclusiv) la copii şi până la 20 mm (inclusiv) la maturi.

<u>III. Hiperergică:</u>

1. Diametrul papulei – 17 mm şi mai mare la copii şi adolescenţi; 21 mm şi mai mare la maturi.
2. Reacţia veziculonecrotică.
3. Limfangită şi/sau adenopatie regională.

IDR Mantoux 2 UT pozitivă, apărută pentru prima dată în urma primoinfecţiei tuberculoase, se numeşte **<u>viraj tuberculinic</u>**.

Pacienţii cu IDR Mantoux 2 UT negativă, „anergic pozitivă", se consideră persoane neinfectate. *O reacţie negativă la PPD-L sugerează o afecţiune netuberculoasă, dar nu exclude tuberculoza activă.*

La 25% din persoane infectate cu *M.tuberculosis* testul tuberculinic poate fi negativ în timpul diagnosticării. Anergia negativă este caracteristică pentru bolnavii cu tuberculoză avansată, cu cancer, HIV infectaţi, infecţii virale (gripa, rujeola, tusea convulsivă) etc. O reacţie negativă poate fi şi la persoanele infectate care se află în perioada antialergică.

Reacţii fals-negative pot fi determinate de:

1. **Factorii care se referă la persoana supusă testării:** febra de orice origine, malnutriţia, infecţiile virale: HIV, parotita epidemică, varicela, rujeola, infecţiile bacteriene: formele severe ale tuberculozei, lepra, febra tifoidă, tusea convulsivă, bruceloza, vaccinarea recentă cu virusuri vii: rujeola, varicela, parotita, poliomielita, infecţiile micotice severe, insuficienţa renală cronică, leucemiile, limfoamele, boala Hodgkin, sarcoidoza, nou-născuţii sau vârstnicii, stările de şoc

(chirurgical, traumatic, arsuri grave), tratamentul cortizonic, citostatic

2. **Factorii care se referă la tuberculina utilizată:** inactivarea tuberculinei (expunerea la lumină sau căldură), diluţii improprii, denaturările biochimice
3. **Factorii care se referă la metoda de administrare:** doza introdusă a fost mai mică, introducerea subcutanată, sângerarea, tamponarea energică după injectare
4. **Factorii care se referă la înregistrarea rezultatelor:** lipsa experienţei, erorile de citire

Grupelor infectate cu tuberculoză aparţin persoanele cu IDR Mantoux 2 UT pozitivă sau hiperergică. *Reacţia pozitivă sau hiperergică este markerul infecţiei tuberculoase fără corelaţie cu tuberculoza activă.*

Rezultatele fals pozitive a IDR Mantoux 2UT pot fi în cazurile:

1. Vaccinării cu vaccin cu bacili Calmette-Guerin (BCG);
2. Infectarea cu micobacterii nontuberculoase.
3. Efectul *booster*
4. Erori de citire

Efectul *booster* – s-a constatat că repetarea testului tuberculinic la intervale scurte poate genera creşterea intensităţii reacţiei.

Interpretarea rezultatelor IDP Mantoux cu 2 UT în condiţiile vaccinării BCG a copiilor necesită promovarea diagnosticului diferenţial între alergia organismului la infecţia naturală şi cea postvaccinală.

Testul tuberculinic nu are contraindicaţii.

Se recomandă amânarea efectuării testului tuberculinic în următoarele cazuri:

1. Boli infecţioase acute
2. Boli cronice în faza de acutizare
3. Perioada de convalescenţă
4. Stări alergice
5. Erupţii dermice
6. O lună de zile după orice vaccinare.

Toate persoanele cu IDR Mantoux 2UT pozitivă trebuie să fie examinaţi la tuberculoză fără a lua în consideraţie dacă au fost sau nu vaccinaţi BCG.

Toate persoanele cu simptome caracteristice tuberculozei trebuie să fie examinate fără a lua în consideraţie rezultatele probelor tuberculinice.

Există teste alternative pentru depistarea infecţiei tuberculoase cu o specificitate mai înaltă:

QuantiFERON®-TB Gold – aprecierea cantităţii γ-interferonului în plasma sângelui după incubarea cu antigenii specifici ESAT-6 şi CFP-10 (metoda ELISA). Sensibilitatea testului – 89%. Specificitatea – 98%.

TSPOT TB – detecţia în vitro a γ-interferonului specific produs de T-limfocite sensibilizate de către antigene micobacteriene (metoda ELISPOT). Sensibilitatea testului – 92-96%. Specificitatea – 99,9%. Rezultatul este obţinut peste 24 ore.

Metodele serodiagnostice prezintă posibilităţi largi de screening-testare a tuberculozei. Cele mai răspândite teste sunt acelea care permit determinarea anticorpilor la *M.tuberculosis*. Fiind mai puţin costisitoare, mai rapide, cu sensibilitate şi specificitate înaltă, ele sunt indispensabile în cercetările în masă. La metodele contemporane de serodiagnosticare a tuberculozei folosite pe larg în ultimul timp se referă imunocromatografia şi dot-blotting. Test-sistemele, bazate pe aceste metode, prezintă o tehnică simplă de efectuare a expres-analizei cu evaluare vizuală a rezultatului.

„Hexagon TB" („Human"HMBG) – test imuno-cromatografic pentru detectarea anticorpilor antimicobacterieni de tip IgG, IgA şi IgM în sângele integru, ser sau plasmă. Sensibilitatea test-sistemului este 85%, deoarece aproximativ 15% din pacienţii infectaţi de tuberculoză au imunosupresia *M.tuberculosis*. Rezultatul este obţinut peste 15 minute

Rezultatul poate fi: Negativ; Pozitiv sau Insuficient

Negativ –doar o linie de control roşie-violetă (C) apare în partea de sus a ferestuicii dreptunghiulare pentru rezultate, indicând că investigaţia a fost efectuată corect.

Pozitiv convingător – a doua linie roşie-violetă (T), apărută în partea mai inferioară a ferestruicii dreptunghiulare pentru rezultate, indică rezultatul pozitiv pentru anticorpii TB în probă. Se pot întâlni diferite intensităţi între liniile de experiment (T) şi control (C), dar nu au nici un efect la interpretarea rezultatelor.

Insuficient – dacă linia de control nu apare – experimentul se repetă.

Tabela 4.4

Diagnosticul diferenţial între alergia la infecţia naturală şi postvaccinală

Criterii	Alergia la infecţia naturală	Alergia postvaccinală
Contactul bacilar	Prezent	Absent
Dimensiunile papulei	>12 mm. dispare peste 2-3 săptămâni	< 12 mm, dispare peste o săptămână
Culoarea papulei	Roşie, cu nuanţă violacee	Roză
Dinamica IDR Mantoux 2UT	Stabilă sau în creştere	În descreştere
Vaccinarea BCG	Efectuată de mult	Recentă
Cicatricea postvaccinală	< 4 mm	4-8 mm
Reacţii paraspecifice	Prezente	Absente

4.4. EXAMENUL RADIOLOGIC PULMONAR

Examenul radiologic pulmonar este o altă metodă folosită pe larg în diagnosticarea tuberculozei în republică în anii precedenţi. La etapa actuală examenul radiologic pulmonar:

- *Este utilizat în diagnosticul TB la pacienţii cu simptoame clinice, conform algoritmului de diagnosticare (anexa 2)*
- *Precizează localizarea şi extinderea procesului specific*

Diagnosticul Tb ***nu poate fi pus doar pe o radiografie pulmonară,*** deoarece alte boli pulmonare pot avea modificări asemănătoare pe radiografia pulmonară şi nu există un aspect radiografic absolut tipic pentru tuberculoza pulmonară.

Deşi un aspect anormal al radiografiei pulmonare poate determina medicul să suspecteze tuberculoza, e important să ştim că rezultatele unei radiografii pulmonare nu pot confirma diagnosticul de tuberculoză în lipsa altor teste.

Leziunile vindecate cicatriciale de la o tuberculoză tratată corespunzător poate determina modificări, dar acestea pot fi fără legătură cu boala sau cu recăderea bolii.

Scopul examenului radiologic:

1. Diagnosticul maladiei în cazul tuberculozei pulmonare microscopic negative;
2. Aprecierea extinderii procesului în cazul tuberculozei pulmonare;
3. Aprecierea evoluţiei clinice (dinamica) a procesului specific în timp;
4. Depistarea modificărilor patologice lipsite de simptomologia clinică.

De menţionat:

- în proces sunt implicate cel mai frecvent segmentele posterioare ale lobului superior şi segmentele superioare ale lobului inferior;
- modificări atipice în cazul HIV infecţiei;
- lipsa schimbărilor radiologice la persoanele infectate cu *M.tuberculosis*.

Tehnici radiologice utile în examinarea toracelui:

Radiografia standard postero-anterioară şi de profil

Metodele radiologice suplimentare:
- radiografia cu raze dure
- radiofotografia medicală (RFM)
- radioscopia
- tomografia plană

Tomografia computerizată

Rezonanţa Magnetică Nucleară (RMN)

Radiografia toracelui este de obicei suficientă pentru diagnostic şi monitorizarea tratamentului şi precizează în primul rând existenţa procesului patologic, iar în al doilea rând categoria semiologică în care se încadrează.

Radiofotografia medicală (RFM) a fost anterior foarte mult folosită ca o metodă de screening pentru populaţia generală. La etapa actuală fluorografia nu este recomandată pentru examinări în masă ale populaţiei generale. În schimb, screeningul ţintit al grupurilor cu factori de risc specifici pentru tuberculoză se utilizează ca metodă de depistare în ţările cu prevalenţă înaltă a TB.

Radioscopia pulmonară are avantajul că examenul este dinamic şi se pot decela leziuni ascunse de elemente anatomice (în spatele cordului, al diafragmului, al coastelor).

Radiografia cu raze dure, mai ales în neoplasmul pulmonar, va evidenţia procese în bronhiile mari şi mediastin, precum şi elementele disimulate de procese atelectatice sau de revărsate pleurale.

Tomografia plană analizează opacităţile complexe date de procesele situate pe diverse straturi pulmonare, opacităţi care pot disimula imagini de ulceraţii. Tomografia oferă detalii de contur şi structură care se pierd în opacităţile proteiforme de pe radiografie.

Tomografia computerizată CT este utilă pentru decelarea complicaţiilor precum fibroza mediastinală, stenozele bronşice şi pentru determinarea cavităţilor. Examenul CT este de o utilitate deosebită în tuberculoza la copii şi are o sensibilitate remarcabilă în ceea ce priveşte evidenţierea adenopatiilor hilare şi mediastinale şi diferenţierea lor cu structurile vasculare cu care se confundă adesea.

Rezonanţa Magnetică Nucleară nu are o aplicabilitate practică pentru modificările parenchimatoase pulmonare dar, în ceea ce priveşte explorarea mediastinului, valoarea acestei metode o egalează pe cea a CT. În plus, RMN poate discrimina între adenopatii şi formaţiuni vasculare fără utilizarea substanţei de contrast. Este de asemenea utilă în diagnosticul tuberculozei osoase.

Modificările radiologice elementare în cadrul tuberculozei pulmonare:
- opacitate nodulară; opacitate infiltrativă limitată;
- opacitate infiltrativă extinsă;opacitate rotundă, ovală; diseminare pulmonară: micronodulară (miliară) şi macronodulară; transparenţă; opacitate inelară; opacitatea hilului lărgit.

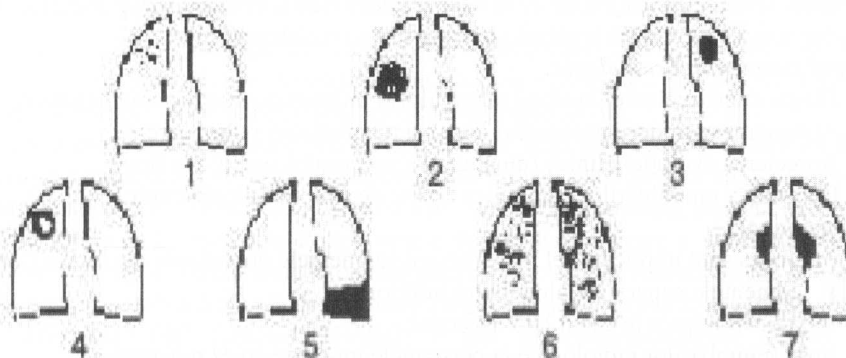


Fig. 4.2. Modificările radiologice elementare în cadrul tuberculozei pulmonare:
1 – opacităţi nodulare; 2 – opacităţi infiltrative; 3 – opacitate rotundă; 4 – opacitate inelară; 5 – revărsat pleural; 6 – diseminare pulmonară; 7 – opacitatea hilului lărgit.

Tabela 4.5

Diagnosticul diferenţial radiologic în patologia organelor toracice:

Opacităţile	Maladiile
Opacităţi lineare şi reticulare	Diseminare hematogenă tuberculoasă, virozele cu determinări pulmonare, histoplasmoza, leucemia, sarcoidoza pulmonară, atelectazia discoidală Fleischner, toxoplasmoza, fibroza interstiţială
Opacităţi micronodulare (miliare)	Tuberculoza pulmonară miliară, bronhiolita cronică obstructivă, infecţia fungică, pneumoniile virotice, carcinomul bronhioloalveolar multicentric, boala Hodgkin, carcinoza miliară, silicoza, pneumoconiozele, alveolitele alergice, sarcoidoza, mucoviscidoza, hemosideroza, histiocitoza X, colagenoze
Opacităţi pulmo-nare nodulare	Tuberculoza nodulară, abcesele pioemice, ornitoza, bronhopneumonia nespecifică, pneumonia virotică megalocitară, silicoza, cisticercoza
Opacităţi macro-nodulare multiple	Tuberculoza pulmonară, micozele, silicoza, limfoamele maligne, limfogranulematoza malignă Hodgkin, papilomul pulmonar, angeita necrozantă Wegener, edemul pulmonar acut
Opacităţi rotunde solitare	Neoplasmul, tuberculomul, hamartomul, chistul hidatic, sarcomul pulmonar, chistul dermoid, timoamele
Opacităţi pulmonare întinse	Tuberculoza pulmonară infiltrativă, neoplasmul, atelectazia pulmonară, lobita fibroasă retractilă, sindromul de lob mediu, pneumoniile nespecifice, infiltratele fugace întinse, revărsate libere în cavitatea pleurală, infarctul pulmonar
Hipertransparenţele pulmonare circumscrise	Caverna tuberculoasă, abcesul pulmonar, cavernele micotice, carcinomul pulmonar periferic excavat, aspergilomul, chistul aerian congenital
Hipertransparenţele pulmonare difuze	Emfizemul pulmonar, distrofia pulmonară progresivă, hiperinflaţia compensatoarie, mezoteliomul pleural, sindromul Mac Leod
Modificările din regiunea hilului	Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici, infecţiile virotice, adenoviroza, infecţiile fungice, metastazele ganglionare, limfosarcomul, limfogranulematoza malignă Hodgkin, leucemia, sarcoidoza, boala Hamman-Rich

Investigaţii clinice de laborator

Examenul de laborator clinic are o specificitate mai puţin distinctă pentru diagnosticul diferenţial al tuberculozei, dar poate fi utilizat în scop de orientare în faza evolutivă a procesului inflamator şi apreciere a eficienţei tratamentului.

Analiza generală a sângelui: anemie moderată, leucocitoza cu deviere spre stânga, limfocitopenie, creşterea vitezei de sedimentare a hematinelor (VSH).

Analiza biochimică a sângelui:

- fibrinogenul seric creşte în formele active , mai ales cavitare,
- proteina C reactivă (PCR) confirmă activitatea bacilară,
- în unele cazuri, pot fi detectate schimbări în nivelul enzimelor hepatice înainte de iniţierea tratamentului (creşterea nivelului transaminazelor şi/sau gamaglutamiltransferazelor). Aceste schimbări apar în rezultatul intoxicaţiei organismului, afecţiunilor hepatice sau alcoolismului.
- hiponatriemia sau hipocloremia pot fi prezente în cazuri severe diseminate,
- hipoproteinemia în cazurile cronice
- scăderea albuminelor (mai ales gama-fracţiei) şi micşorarea indicelui albumino-globulin.

Analiza generală a urinei: proteinurie, prezenţa cilindrilor granuloşi şi ceroşi în cazuri de complicaţii cu amiloidoză.

5. CLASIFICAREA TUBERCULOZEI

5.1. DEFINIŢIA CAZULUI DE TUBERCULOZĂ

Diagnosticarea TB se referă la recunoaşterea de către lucrătorii medicali a cazului activ, adică a unui pacient cu infecţie activă cauzată de *M.tuberculosis.*

Toţi prestatorii de servicii trebuie să raporteze atât cazurile noi de TB, cât şi cazurile de re-tratament, precum şi rezultatele tratamentului acestora, în conformitate cu cerinţele legale în vigoare. PNCT este responsabilă de asigurarea notificării cazurilor diagnosticate, de corespunderea lor definiţiei de caz, precum şi de administrarea unui tratament adecvat şi de evaluarea rezultatelor tratamentului.

Definirea cazului de TB se bazează pe nivelul de certitudine a diagnosticului şi de accesibilitatea confirmării prin teste de laborator.

Caz suspect de tuberculoză:

Orice persoană care prezintă simptome sau semne sugestive pentru TB.

Cel mai frecvent simptom al TB pulmonare este tusea cu o durată peste 2 săptămâni, care poate fi însoţită de alte simptome respiratorii (dispnee, dureri toracice, hemoptizie) şi/sau simptome constituţionale (pierderea poftei de mâncare, scădere ponderală, febră, transpiraţii nocturne, astenie).

- De la toţi pacienţii suspecţi la TB pulmonară se vor recolta cel puţin două probe de spută pentru examinare microscopică. Dacă este posibil, cel puţin o recoltare de spută trebuie efectuată dimineaţa devreme.
- tuturor persoanelor cu TB suspectă în baza rezultatelor examenului radiologic li se va recolta spută pentru examinare microbiologică.
- Persoanelor suspecte de TB se va efectua testul HIV/SIDA.

Cazul de tuberculoză (TB) este:

- bolnavul cu TB confirmată (definit mai jos)
- bolnavul, care nu are confirmare bacteriologică sau histopatologică, dar la care medicul ftiziopneumolog are suficiente date clinice şi paraclinice pentru a decide începerea tratamentului antituberculos.

Orice tratament antituberculos trebuie instituit doar de către un medic ftiziopneumolog.

Notă. Orice persoană care primeşte tratament antituberculos trebuie considerată drept caz de tuberculoză. Un tratament "de probă" nu poate fi aplicat în calitate de metodă de diagnostic.

Caz confirmat de tuberculoză:

- Un pacient cu complexul *Mycobacterium tuberculosis* identificat într-o analiză, fie prin cultură, fie printr-o metodă mai nouă, precum testul molecular rapid.
- cazul de tuberculoză pulmonară cu una sau mai multe examene pozitive ale frotiului sputei pentru bacili acido-alcoolo-rezistenţi (BAAR)
- caz de tuberculoza confirmat histologic.

Cazurile de TB mai sunt clasificate după:

- localizarea anatomică a bolii;
- rezultatele bacteriologice (inclusiv rezistenţa medicamentoasă);
- istoricul terapeutic (anamneza privind tratamentului anterior);
- statutul HIV al pacientului.

I. Localizarea anatomică a tuberculozei :

TB pulmonară - dacă leziunile sunt în parenchimul pulmonar, în arborele traheobronşic sau în laringe.

Acestea sunt forme contagioase, importante din punct de vedere epidemiologic.

TB **extrapulmonară** - dacă leziunile sunt în alte locuri, decât cele de mai sus, de exemplu, pleură, ganglionii limfatici, abdomenul, tracul urogenital, pielea, articulaţii şi oase, meninge.

Diagnosticul se bazează pe cel puţin un specimen confirmat bacteriologic sau histologic şi pe semnele clinice evidente, ce confirmă TB extrapulmonară activă, urmată de decizia medicului de administrare a unui tratament antituberculos complet.

În cazul de TB extrapulmonară cu localizări multiple, diagnosticul principal va fi considerat cel al localizării celei mai grave.

Un pacient cu ambele forme TB (pulmonară şi extrapulmonară) trebuie clasificat drept caz de TB pulmonară.

Tuberculoza miliară este clasificată drept TB pulmonară deoarece leziunile sunt localizate în plămâni. Limfadenopatia tuberculoasă intratoracică (mediastinală şi/sau hilară) sau pleurezia tuberculoasă, neînsoţite de modificări radiologice în plămâni, constituie caz de TB extrapulmonară. Dacă, însă, la un caz de adenopatie intratoracică rezultatul examenului bacteriologic din spută sau dintr-un alt produs recoltat este pozitiv, se va presupune existenţa fistulei traheo-bronşice, chiar dacă aceasta nu a fost evidenţiată, iar cazul va fi înregistrat cu localizare pulmonară.

Rezultatele bacteriologice

Se determină statutul sputei în cazurile pulmonare şi identificarea *M.tuberculosis* prin cultură sau alte metode mai noi, precum şi se efectuează TSM.

Caz de TB pulmonară cu frotiul sputei pozitiv va fi considerat când cel puţin unul sau mai multe rezultate ale frotiului la începutul tratamentului sunt BAAR pozitive.

Caz de TB pulmonară cu frotiu-negativ va fi considerat[2] **:**

A. rezultat negativ la microscopia sputei (cel puţin 2 rezultate ale examinării sputei sunt BAAR negative), însă rezultat pozitiv în cultură pentru *M.tuberculosis*;

sau

B. să întrunească următoarele criterii de diagnostic:
   - decizia medicului specialist de a aplica un curs complet de tratament antituberculos
   - simptome radiologice ale TB P active şi /sau:
     - probă de laborator sau dovezi clinice elocvente ale infecţiei HIV sau:
     - dacă persoana este HIV-negativă (sau statutul HIV este necunoscut într-o regiune cu prevalenţă scăzută a infecţiei HIV), nu a fost înregistrată ameliorarea după o cură de tratament antibacterial cu spectru larg (cu excepţia preparatelor antituberculoase şi fluorochinolonelor şi aminoglicosidelor).

Cazurile de TB pulmonară fără rezultate ale microscopiei sputei nu pot fi clasificate ca frotiu negativ, în schimb, ele sunt incluse în registrul TB ca „frotiu neefectuat" şi de asemenea incluse în darea de seamă anuală.

Istoricul terapeutic:

1. **Caz nou (N)** este pacientul, care nu a urmat tratament antituberculos sau care a efectuat tratament antituberculos timp de până la o lună de zile.

Tratamentul profilactic al tuberculozei efectuat cu un singur medicament sau cu două (ex. copii contacţi din focar, persoanele infectate HIV) nu se consideră tratament antituberculos.

---

[2] rezultat negativ la microscopia sputei şi rezultat negativ în cultură pentru *M.tuberculosis* şi sau rezultat negativ în metodă mai nouă precum testul molecular rapid

2. **Cazul cu retratament** reprezintă pacientul, care a urmat tratament antituberculos timp de o luna sau mai mult, cu bacteriologie pozitivă sau negativă şi care poate avea orice localizare anatomică a bolii. În funcţie de rezultatul tratamentului se clasifică in următoarele categorii:
   - **Recidivă (R)** - pacientul care a fost evaluat „vindecat" sau „tratament încheiat" în urma unui tratament antituberculos anterior şi care are un nou episod de tuberculoză evolutivă confirmată. Cazurile de TB neconfirmate bacteriologic (pulmonare şi extrapulmonare) pot fi de asemenea înregistrate ca retratament pentru „recidivă", dar astfel de situaţii trebuie să fie rare şi bine argumentate prin examene clinice şi investigaţii paraclinice.
   - **Retratament după eşec (E)** – pacientul, care începe un retratament după ce a fost evaluat „eşec" al unui tratament anterior.
   - **Retratament după abandon (A)** – pacientul, care începe un retratament după ce a fost evaluat „abandon" al unui tratament anterior.

Altele - toate cazurile ce nu se încadrează în definiţiile de mai sus, precum pacienţii:
1.despre care nu se ştie dacă au fost trataţi anterior;
2.care au fost trataţi anterior, dar nu se cunoaşte rezultatul tratamentului şi/sau
3.care au revenit la tratament cu rezultat negativ pentru TB pulmonară sau la testul bacteriologic pentru TB extrapulmonară.

Pacienţii pozitivi la microscopie la sfârşitul celei de a doua (sau ulterioarelor) cure de tratament nu mai sunt incluşi în categoria "cronic". În schimb, ei trebuie clasifica şi în funcţie de rezultatul celui mai recent retratament: recidivă, abandon sau eşec.

5.2. CLASIFICAREA CLINICĂ A TUBERCULOZEI

1. Tuberculoza aparatului respirator

1.1 Tuberculoza pulmonară

A15.7; A16.7	Complexul primar
A15.3.8; A16.2.8 (A19.0.1)	Tuberculoza pulmonară diseminată (inclusiv miliară)
A15.0.1-A15.03.1 A16.0.1-A16.2.1	Tuberculoza pulmonară nodulară
A15.0.2-A15.03.2 A16.0.2-A16.2.2	Tuberculoza pulmonară infiltrativă
A15.0.6-A15.03.6 A16.0.6-A16.2.6	Tuberculoza pulmonară fibro-cavitară
A15.5; A16.4	Tuberculoza traheo-bronşică

1.2 Tuberculoza extrapulmonară

A15.7; A16.7 A15.6; A16.5	Pleurezia tuberculoasă (inclusiv empiemul)
A15.7; A16.7 A15.4; A16.3	Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici
A15.8; A16.8	Alte forme de tuberculoză a căilor respiratorii

2. Tuberculoza extrarespiratorie (a altor organe)

A17	Tuberculoza sistemului nervos
A19.1	Tuberculoza generalizată (poliserozita, miliară cu localizări multiple)
A18.0	Tuberculoza oaselor şi articulaţiilor
A18.1	Tuberculoza aparatului uro-genital
A18.2	Adenopatia tuberculoasă periferică
A18.3	Tuberculoza peritoneului, intestinului, ganglionilor limfatici mezenterici

A18.4	Tuberculoza pielii şi ţesutului celular subcutanat
A18.8	Tuberculoza altor organe precizate

3. Caracteristica procesului de tuberculoză

Stabilit prin:	
	a) microscopia sputei
	b) metode culturale (însămânţare)
	c) metode molecular-genetice
	d) metoda histologică
	e) metoda clinico-radiologică
Localizarea şi extinderea:	
	a) în plămâni:
	limitată (1, 2 segmente) şi
	extinsă (3 şi mai multe segmente)
	b) în alte organe după denumirea organului
Faza:	
	a) evolutivă (infiltraţie, destrucţie, diseminare)
	b) regresivă (resorbţie, induraţie)
	c) staţionară (fără dinamică radiologică)
	d) stabilizare (vindecare)

4. Complicaţii

Hemoptizie, hemoragia pulmonară, pneumotorax spontan, insuficienţă pulmonară, cord pulmonar, atelectazie, amiloidoză, fistule, insuficienţa organelor afectate.

4.Sechele de tuberculoză

B 90.9	Sechele de tuberculoză a aparatului respirator (FAI – fără alte indicaţii) sau cu indicaţii: pneumofibroză, schimbări buloase, calcificări în plămâni şi ganglionii limfatici, aderenţe pleurale, fibrotorax, bronşiectazii, stare după intervenţii chirurgicale la plămâni.
B 90.0	Sechele de tuberculoză a sistemului nervos
B 90.1	Sechele de tuberculoză uro-genitală
B 90.2	Sechele de tuberculoză a oaselor şi articulaţiilor
B 90.8	Sechele de tuberculoză a altor organe precizate

6. TUBERCULOZA PRIMARĂ

Definiția: Tuberculoza primară cuprinde totalitatea manifestărilor biologice, imunologice, morfologice, funcționale și clinice, determinate de primul contact al unui organism uman cu infecția tuberculoasă.

Tuberculoza care apare în urma infecției, la persoanele neinfectate anterior, este numită tuberculoză primară. Primoinfecția tuberculoasă (latentă, ocultă) urmează după primul contact de scurtă durată al copilului și pătrunderea în organism a unui număr mic de micobacterii. Aproximativ 90% din persoanele infectate rămân în stadiul de infecție tuberculoasă latentă, numai 10% din persoanele infectate vor face tuberculoza-boală în următorii ani. Perioada dintre momentul pătrunderii micobacteriilor în organism și până la apariția probei tuberculinice pozitive se numește prealergică și durează 2 – 10 săptămâni (în mediu 6 – 8 săptămâni). În această perioadă se dezvoltă hipersensibilitatea de tip întârziat, care se pronunță prin pozitivarea probei tuberculinice. Ea este asimptomatică. Pentru dezvoltarea tuberculozei-boală este necesară pătrunderea în organism a unui număr mare de micobacterii virulente, un contact de lungă durată și o imunitate deprimată a organismului.

6.1 PARTICULARITĂȚILE TUBERCULOZEI PRIMARE:

- Tuberculoza primară se dezvoltă după primul contact al copilului cu micobacteriile de tuberculoză.
- Se întâlnește preponderent la copii și adolescenți;
- Are loc conversia probei tuberculinice cu apariția virajului tuberculinic;
- Se dezvoltă pe un fon de hipersensibilitate de tip întîrziat, de aceea probele tuberculinice sunt hiperergice;
- Sunt caracteristice reacții paraspecifice – eritemul nodos, cerato-conjunctireită flictenulară, sindromul poliarticular (reumatismul Ponse), poliserozite;
- În procesul patologic este implicat sistemul limfatic, tuberculoza primară fiind o infecție limfotropă;
- Poate avea o evoluție gravă la copiii mici, până la vîrsta de 3 ani, cu complicații severe (diseminări hematogene, meningită tuberculoasă) care poate finaliza cu deces;
- La majoritatea copiilor evoluează benign cu vindecare spontană, chiar în lipsa tratamentului;
- Se înregistrează multirezistența primară a micobacteriilor de tuberculoză față de preparatele antituberculoase.

Diagnosticul tuberculozei primare se efectuează prin examinarea a 2 categorii de copii:

I. copil contact cu bolnav de tuberculoză (din focar);
II. copil simptomatic.

Diagnosticul de tuberculoză la copil este mai dificil decât la adult (confirmarea bacterioscopică mai rară, semne clinice nespecifice, aspect radiologic dificil de interpretat – mai ales în adenopatie).

Diagnosticul poate fi stabilit pe următoarele considerente:

- situația epidemiologică,
- manifestările clinice,
- IDR la PPD,
- modificările radiologice,
- testele paraclince.

Situaţia epidemiologică – identificarea sursei de infecţie se efectuează prin ancheta epidemiologică ascendentă şi descendentă. Contactul poate fi:

- intradomiciliar – persoana care convieţuieşte cu bolnavul;
- extradomiciliar – rude, vecini, cunoscuţi.

Manifestările clinice – primoinfecţia TB la copil trece, de cele mai multe ori, neobservată, deoarece manifestările clinice sunt sărace. Aproximativ 10% din copiii infectaţi pot face boală.

6.2 COMPLEXUL TUBERCULOS PRIMAR

Definiţia – ***complexul tuberculos primar este o formă a tuberculozei primare la copii şi adolescenţi cu substratul morfologic - inflamaţia specifică a ţesutului pulmonar (afectul primar), implicarea în proces a căilor limfatice (limfangită) şi a ganglionilor limfatici intratoracici (limfadenită) sau adenopatie.***

Frecvenţa - 30-35%.

Clinica – debutul poate fi acut sub masca pneumoniei, bronşită, gripă; subacut, insidios, inapercept. Tabloul clinic este format din sindromul de intoxicaţie şi sindromul bronhopulmonar.

Manifestările clinice ale **sindromului de intoxicaţie**:

- sistemul nervos central - slăbiciune generală, astenie, excitabilitate, cefalee, dereglări de somn, subfebrilitate, transpiraţii nocturne,
- sistemul endocrin – dereglări în creştere la copii, disfuncţie ale glandei tiroide în perioada prepubertară, (hiperplazie de gr. II-III cu hiperfuncţie), dereglări funcţionale ovariene (amenoreea primară sau secundară, ciclul menstrual neregulat), scăderea funcţiei glandelor suprarenale (adinamie, hipotonie);
- sistemul imun – copiii devin bolnăvicioşi, se îmbolnăvesc frecvent de boli ale căilor respiratorii (viroze, bronşite şi pneumonii repetate), reactivarea infecţiilor cronice (sinusite, amigdalite, pielonefrite etc);
- sistemul cardiac – miocardite toxico-alergice (tahicardie, zgomotul I diminuat, suflu sistolic funcţional la apex);
- sistemul digestiv – scăderea poftei de mâncare sau inapetenţă, la examinare -gastrită hipoacidă, hipo secretorie, mărirea ficatului cu 1,5 – 2 cm.

Sindromul bronho-pulmonar

Tusea este simptomul cel mai frecvent, iniţial este seacă, pe parcursul bolii devine productivă, sputa este în cantităţi mici şi se expectorează cu greu.

Durerea – din cauza localizării afectului primar subpleural.

Dispnea- se întâlneşte la cazurile complicate de extinderea procesului şi predominarea proceselor exudative.

Hemoptizia – apare în cazurile complicate cu formarea cavernelor primare, mai des întâlnite la adolescenţi.

Obiectiv – simptomele generale de intoxicaţie şi locale. Simptome generale de intoxicaţie - subdezvoltare fizică, paliditatea pielii, eritem nodos pe gambe, cheratoconjunctivită flictenulară, mărirea ganglionilor limfatici periferici în 10-12 grupe. Ganglionii limfatici la început sunt moi, elastici, mobili, indolori, apoi devin duri. Ganglionii limfatici periferici se măresc până la gradul III inclusiv. Mărimea ganglionilor limfatici periferici de gradul IV – VI este caracteristic pentru tuberculoza ganglionilor limfatici periferici şi se pronunţă într-un grup.

Ganglionii limfatici au următoarele mărimi: I – 2 mm – bob de mei; II – 4 mm – mazăre, III – 8 mm – lintea, IV – 9-12 mm – fasole, V – 15-18 mm – bob, VI – 20-25 mm – nucă, ou de hulub.

Semne cutanate şi oculare:

- **eritemul nodos** apare sub forma unor noduli dureroşi pe faţa anterioară a gambelor, leziunile sunt supradenivelate, dureroase, roşii, iar în evoluţie devin maro;
- **cherato-conjunctivita flictenulară** se evaluează cu lăcrimare şi fotofobie, nu se supune tratamentului antihistaminic şi antiinflamator nespecific.

Simptome locale - examenul fizic al toracelui este adeseori normal, cu discordanţă radiologică. Rămânerea în urmă a părţii afectate în actul de respiraţie a cutiei toracice; sunet percutor diminuat; respiraţie aspră şi raluri umede de calibru mic.

Analiza sângelui: *a*nemie hipocromă, leucocitoză moderată cu deviere spre stânga, aneozinofilie, limfocitopenie, VSH accelerată.

Microscopia sputei la BAAR - pozitivă în 10-15%.

Probele tuberculinice – proba Mantoux în majoritatea cazurilor este hiperergică şi coincide cu un viraj tuberculinic.

Radiologic – se manifestă prin 4 stadii:

-Stadiul pneumonic - opacitate omogenă în segmentele anterioare ale plămînului cu implicarea hilului, componentele complexului primar nu se evidenţiază;

-Stadiul de petrificare –formarea nodulului Gohn şi petrificatului în hil.

-Stadiul de resorbţie – simptomul bipolar (afectul primar şi adenopatia unite printr-o bandă opacă - limfangita);

Evoluţia acestor stadii durează în jurul unui an, iar petrificarea ganglionilor limfatici în hil până la 3-4 ani.

Complicaţiile:

- extinderea procesului inflamator,
- compresia gangliobronşică cu formarea atelectaziei,
- formarea cavernei primare care la rîndul său se poate complica cu hemoptizie, pneumotorax spontan, diseminări bronhogene,
- caverne gangliobronşice, fistule gangliobronşice, pleurezie sero-fibrinoasă

Diagnosticul diferenţial se efectuează în cazul tumorilor benigne şi maligne, pneumoniile nespecifice.

Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici (adenopatie traheobronşică)

Definiţie - ***adenopatia este o formă primară extrapulmonară cu inflamaţie specifică a ganglionilor limfatici intratoracici, care se întâlneşte preponderent la copii şi adolescenţi.***

Sunt afectaţi preponderent ganglionii limfatici conform schemei Suchenicov – Esipov (paratraheali, traheo-bronhiali, de bifurcaţie, bronho-pulmonari) şi Engel. Frecvenţa – 70%. Frecvenţa înaltă a adenopatiei faţă de complexul tuberculos primar depinde de complexitatea infecţiei care pătrunde în organism. Majoritatea savanţilor acceptă în ultimul timp afectarea primară a ganglionilor limfatici, iar modificările pulmonare ca o răspândire retrogradă limfogenă. Însă o parte din autori confirmă că adenopatia tuberculoasă se dezvoltă când copilul este imunizat şi sursa de infecţie este mai mică, iar complexul tuberculos primar se dezvoltă atunci când în organism pătrunde o infecţie masivă pe cale aerogenă.

Particularităţile patogeniei – infecţia pătrunde aerogen în căile respiratorii, se implementează la nivelul inelului limfatic Pirogov (amigdale, faringe), apoi este reţinută în ganglionii limfatici intratoracici prin căile limfatice descendente. La captarea infecţiei de către nodulii limfatici contribuie celulele dendritice foliculare. Procesul tuberculos începe cu o hiperplazie nespecifică a ganglionilor lezaţi, care este completată de o cazeificare parţială sau totală a ganglionului. În procesul inflamator este implicat ţesutul adiacent, peretele bronhiei şi a vaselor sangvine învecinate, favorizând apariţia diferitor complicaţii.

Se dezvoltă la copiii din focare de tuberculoză, cu imunitate scăzută, care suferă de amigdalite, faringite, etc.

Aspectul clinic este determinat de forma clinică a adenopatiei:

a) **forma infiltrativă** -se caracterizează morfologic prin cazeificarea parţială a ganglionilor limfatici, predomină inflamaţia de tip exudativ cu implicarea ţesutului adiacent. În tabloul clinic sindromul de intoxicaţie predomină asupra celui bronho-pulmonar;

b) **forma pseudotumorală** -se caracterizează morfologic prin cazeificarea totală a ganglionului limfatic. În tabloul clinic predomină sindromul bronhopulmonar cu compresia bronhului (tusea bitonală convulsivă), dispnee expiratorie;

c) **adenopatia traheobronşică de volum mic** – prezintă o variantă a formei pseudotumorale şi se întâlneşte şi la adulţii tineri. Manifestările clinice sunt moderate sau chiar lipsesc. Această formă trebuie să fie suspectată la copiii şi adolescenţii din focarele de tuberculoză cu sindrom de intoxicaţie, cu viraj tuberculinic, salt tuberculinic sau probe tuberculinice hiperergice. Ganglionii limfatici afectaţi cu diametrul de până la 1 cm /grup sunt ascunşi în umbra mediastinului, a cordului şi sunt invizibili pe clişeul radiologic standard. Pentru depistarea lor este necesară radiografia în profil a cutiei toracice, tomografia mediastinului, tomografia computerizată.

Obiectiv simptomul Filatov se determină la inspecţia generală – cearcăne sub ochi, gene lungi, sprâncene stufoase, ochi strălucitori (în intoxicaţie tardivă - pronunţate). La inspecţia cutiei toracice, pe partea anterioară a acesteia se observă o dilatare a reţelei venoase periferice în spaţiile intercostale I-II, uni- sau bilateral (simptom Vidergoffer). Cauza apariţiei simptomului o constituie compresia venei azigos. În treimea superioară a spaţiului inter-scapular poate avea loc dilatarea capilarelor superficiale (simptomul Frank). Percutor în normă se constată submatitatea pe procesele spinale ale vertebrelor C7-Th1 la copiii sub 2 ani, până la Th2 la copiii sub 10 ani şi Th3 – peste 10 ani. Submatitatea determinată mai jos de aceste limite este prezentă la mărirea ganglionilor limfatici de bifurcaţie (s-m Korani). Submatitatea în spaţiul inter-scapular la nivelul Th2 – Th4 este prezentă la mărirea ganglionilor limfatici bronhopulmonari (s-m de la Kamp). La mărirea ganglionilor limfatici paratraheali simptomul „cupa lui Filosof" este pozitiv – submatitate în regiunea manumbrului sternal şi spaţiile intercostale I,II anterior. Auscultativ – determinarea bronhofoniei mai jos de Th1 (s-m D'Espine). Aceste semne clinice sunt valabile pentru complexitate mare a afecţiunii în lipsa posibilităţii examinării radiologice.

Tabloul radiologic:

- Forma infiltrativă – sindromul hilului lărgit, fără structură, neomogen, de intensitate medie cu un contur difuz;
- Forma pseudotumorală – hil lărgit, intensiv, omogen, conturul net şi policiclic;

Complicaţiile:

- compresia ganglio – bronşică cu stenoză exprimată clinic prin tuse iritativă, tiraj, cornaj, dispnee poate contribui la atelectazie,
- intimitatea contactului ganglio-bronşic şi propagarea infecţiei la peretele bronşic poate realiza o perforaţie (fistulă ganglio – bronşică),
- cavernă ganglionară,
- diseminări bronhogene,
- diseminări limfo-hematogene,
- pleurezii sero-fibrinoase.

Diagnosticul diferenţial al adenopatiei tuberculoase se efectuează cu:

- sarcoidoza, st. I
- limfogranulomatoza,
- limfosarcomul,
- limfoleucemiile,
- adenopatiile nespecifice.

Sarcoidoza (boala Besnier-Boeck-Schaumann) spre deosebire de tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici, aceasta afectează mai des adulţii tineri. Contactul cu bolnavii de tuberculoză lipseşte. Sarcoidoza se manifestă în primul stadiu prin adenopatie hilară, unilaterală, apoi bilaterală, omogenă sau cu calcificări sub formă de pete sau de coajă de ou, cu retrocedare de cele mai multe ori spontană, uneori cu o evoluţie spre stadiul al II-lea, mediasinopulmonar. Sarcoidoza este determinată de neconcordanţa dintre starea generală bună şi modificările ganglionilor limfatici intratoracici, creşterea calciului în sânge, hipergamaglobulinemie, euzinofilie, monocitoza, probele tuberculinice negative, reacţia Kveim pozitivă. La biopsie se evidenţiează modificări histopatologice specifice – noduli sarcoidotici cu celule Langhans, dar spre deosebire de tuberculoză nu sunt prezente necroza cazeoasă şi micobacteriile.

Limfogranulomatoza malignă Hodgkin – se manifestă aproape în toate cazurile cu adenopatie hilară, mai ales la personele tinere. Diagnosticul diferenţial dintre tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici şi limfogranulomatoză este dificil. Aceasta se explică prin faptul că atât clinic, cât şi radiologic sunt prezente simptome asemănătoare, cum ar fi: slăbiciune generală, pierdere ponderală, transpiraţii nocturne, subfebrilitate, dar periodic t°C hectice pot fi întâlnite în ambele maladii. În limfogranulamatoză are loc afectarea bilaterală hilară a ganglionilor limfatici şi îndeosebi în 90-95% cazuri se produce afectarea ganglionilor limfatici periferici (cervicali, supraclaviculari). În tuberculoză are loc de obicei afectarea unei singure grupe de ganglioni limfatici intratoracici. În limfogranulamotază frecvent se afectează ganglionii limfatici ai mediastinului anterior şi posterior, pe când în tuberculoză acest lucru se întâmplă foarte rar. Radiologic în limfogranulomatoză, adenopatie hilară, la început unilaterală, apoi bilaterală, cu aspect tumoral, policiclică, omogenă la început; poate să prezinte calcificări după radioterapie sau terapie, spre deosebire de tuberculoză lipseşte distrucţia, formarea fistulelor. După radio- sau terapie, ganglionii în limfogranulamatoză retrocedează, recidivele survenind după un timp mai scurt sau mai lung. În limfogranulomatoză, pe lângă anemie, se întâlneşte frecvent leucocitoza până la 20 000 cu neutrofilie şi limfopenie în progresie, nu rar şi euzinofilie; în tuberculoză leucocitoza este mai puţin exprimată, se determină limfocitoză relativă. Probele tuberculinice în limfogranulomatoză sunt negative. În favoarea limfogranulomatozei vorbeşte tabloul microscopic cu polimorfism celular: neutrofile, limfocite, celule plasmatice, celule reticuloendoteliale, euzinofile, celule Şternberg. Pe când în tuberculoză avem granulom tuberculos cu necroză cazeoasă în centru.

Limfosarcomul afectează în general persoanele tinere. Mai frecvent are loc afectarea ganglionilor limfatici a mediastinului şi retroperitoneali din cei periferici :cervicali, inghinali şi axilari. Pentru limfosarcomul mediastinului este caracteristică afectarea bilaterală, dimensiunile mari, conturul policiclic bine delimitat la debutul maladiei, creştere rapidă, comprimarea organelor mediastinului şi trecerea în ţesutul pulmonar. Spre deosebire de tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici, pentru limfosarcom sunt caracteristice: probele tuberculinice negative, creşterea rapidă a tumorii, alterarea stării generale în progresie, intensificarea asteniei, pierderea ponderală, temperatura normală, analiza generală a sângelui fără particularităţi, uneori o limfopenie uşoară, radiosensibilitate marcată. La simptomele generale se asociază rapid sindromul de compresie a venei cave superioare. Adesea diagnosticul este precizat de toracotomia exploratoare şi biopsie.

Leucemia este însoţită de afectarea bilaterală a ganglionilor limfatici a mediastinului superior, cu aspect tumoral, opacităţile sunt policiclice, omogene, bine conturate şi însoţite pe câmpurile pulmonare de opacităţi reticulare sau reticulonodulare. Rolul decisiv în diagnosticul diferenţial îi aparţine hemogramei. În leucemie se evidenţiază mărirea limfocitelor până la 200 000 şi mai mult în 1ml. Alături de limfocitele normale se întâlnesc şi forme tinere şi patologice. Se utilizează şi puncţia sternală. În formele grave de tuberculoză pulmonară, analiza sângelui se apropie de cea a leucemiei, însă lipsa formelor imature a limfocitelor confirmă prezenţă tuberculozei.

Adenopatia nespecifică. Infecţiile pulmonare de orice natură sunt însoţite şi de o

adenopatie satelită, cel mai adesea hilară, adenopatie ce nu prezintă decât rareori elemente specifice, cum ar fi calcificările nodulare sau în coaja de ou; de cele mai multe ori are însă acelaşi aspect radiologic. La copiii cu adenopatii nespecifice în anamneză avem înbolnăviri frecvente IRVA, afecţiuni ORL. În statul clinic al copilului determinăm modificări de reactivitate care decurg din tipul sindromului alergic sau diateză. În perioada acută, paralel cu adenopatia hilară se evidenţiază intensificarea difuză a desenului pulmonar în segmentele inferioare. Supravegherea dinamică ne vorbeşte despre involuţia procesului într-un timp foarte scurt. În cazul adenovirozei la examenul radiologic pulmonar se constată prezenţa unei adenopatii hilare, uni- dar mai adesea bilaterală, omogenă, cu un contur net, de dimensiuni variate, uneori cu aspect tumoral. Dinamica radiologică a adenovirozei este lentă, imaginea persistând uneori 2-3 luni. Probele de laborator vin în ajutorul diagnosticului.

Hiperplazia timusului, timomul se întâlneşte în perioada vârstei fragede. În marea majoritate a cazurilor afectarea timusului decurge asimptomatic, însă când se dezvoltă un proces tumoral apar manifestări clinice ca: sindromul de comprimare a organelor mediastinului, sindromul activităţii hormonale. Rentghenologic timomul se prezintă ca dilatarea uni- sau bilaterală a mediastinului. El este frecvent situat asimetric. Localizarea de preferinţă – mediastinul anterior (porţiunea superioară şi medie). Prezenţa timomului este determinată de localizarea tipică, simptomul rentgheno-funcţional (în timpul deglutiţiei, tusei are loc deplasarea timusului). Hiperplazia timusului se poate manifesta uneori prin dispnee, stridor. În analiza generală a sângelui – e prezentă limfocitoza. În scopul diagnosticului diferenţial se efectuează iradierea cu razele rentghen la care timusul este foarte sensibil.

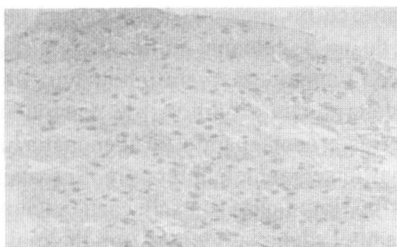
7. TUBERCULOZA SECUNDARĂ

7.1. TUBERCULOZA PULMONARĂ DISEMINATĂ

Definiţia – *tuberculoza pulmonară diseminată este o complicaţie a tuberculozei primare la copii şi adolescenţi şi secundară la adulţi, substratul morfologic al căreia îl prezintă leziunile nodulare cu d =2 mm (forma miliară)şi de diferite mărimi (formele subacută şi cronică) situate simetric pe toate ariile pulmonare cu răspândirea infecţiei pe căile hematogene, limfogene şi bronhogene.* Frecvenţa = 10%.

Particularităţile patogeniei – rolul principal în dezvoltarea tuberculozei diseminate îl are infecţia endogenă. Una din condiţiile obligatorii ale patogeniei este hipersensibilitatea organismului şi scăderea rezistenţei acestuia sub influenţa diferitor factori patogeni externi şi interni: superinfecţia exogenă, subalimentaţia, surmenajul psihic şi fizic, migraţia, detenţia, alcoolismul cronic, narcomania, HIV – infecţia, gripa etc.

Reactivarea micobacteriilor de tuberculoză în ganglionii limfatici intratoracici are loc în timpul implicării lor într-un proces nespecific cu mărirea permeabilităţii vaselor, decalcinarea ganglionului, dezvoltarea limfangitei din jur şi pătrunderea infecţiei în sistemul limfatic – ductul toracic, vena cavă superioară, inima dreaptă, circuitul mic, afectarea capilarelor cu formarea de-a lungul lor a multiplelor leziuni nodulare de mărimea boabelor de mei (d = 2 mm), forma miliară sau la nivelul anastomozelor arterio – venoase (formele subacută şi cronică).



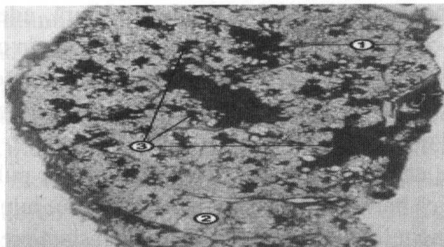


Fig. 7.1. Secţiune histotopografică a plămânului în tuberculoza diseminată miliară: multiple focare tuberculoase miliare în parenchimul pulmonar; coloraţia cu hematoxilin şi eozin.

Fig. 7.2. Secţiune histotopografică a plămânului în tuberculoza diseminată cronică: pe fond de pneumoscleroză (1) şi emfizem (2) se evidenţiază focare de mase cazeoase incapsulate.

Clinică – tabloul clinic depinde de forma tuberculozei diseminate. Deosebim următoarele forme clinice:

- forma acutisimă (sepsisul tuberculos sau tifobaciloza Landuzi),
- tuberculoza diseminată acută sau miliară,
- tuberculoza diseminată subacută,
- tuberculoza diseminată cronică.

Forma acutisimă - se dezvoltă la persoanele tinere cu o imunitate grav compromisă de diverşi factori de risc: stare socială precară, lipsa locului de trai (boschetari), etilişti, deţinuţi. Are un debut acut, cu febra până la 39° – 40°C, cu un sindrom foarte pronunţat de intoxicaţie, tuse, dispnee cu o evoluţie rapidă, cu tendinţe de generalizare şi afectarea mai multor organe (ficat, splină, anexe etc) . Are un pronostic nesatisfăcător şi rezultă în deces. Se întâlneşte rar.

Tuberculoza miliară acută - debutul este acut cu febra până la 38° – 39°C şi are diverse manifestări clinice în dependenţă de subforme:

1. tifoidă, 2. meningeală, 3. pulmonară

Forma tifoidă seamănă cu febra tifoidă (tifosul abdominal).

Forma meningeală în care manifestările clinice se aseamănă cu meningita: t înaltă, cefalee, vomă. În forma meningeală a tuberculozei miliare semnele meningiene sunt mai puţin pronunţate decât în meningita tuberculoasă – ridarea cefei, simptomul Kerning slab pozitiv. În lichidul cefalorahidian presiunea creşte nesemnificativ(70 picături – norma – 60 picături), se majorează puţin conţinutul de proteine, celule – 20-25 în cm^2 (norma până la 10 celule).

Forma pulmonară - predomină simptomele pulmonare – tusea, dispneea. La percuţie timpanită, respiraţia aspră, crepitaţii.

Tabloul radiologic: radiologic, plămânul prezintă în primele zile doar un desen pulmonar accentuat, pentru ca mai apoi să apară nodulii pulmonari punctiformi sau miliari, la început mai mici şi mai rari, cu intensitate mică, contur şters pentru ca într-un timp scurt să devină de o intesitate costală, bine conturaţi, situaţi pe întreaga arie pulmonară bilateral, simetric, armonic „în oglindă".

Tuberculoza diseminată subacută - se manifestă clinic printr-o perioadă prodromală cu semne de intoxicaţie timp de 1-2 săptămâni, apoi t se ridică până la 38° – $39^{\circ C}$, se agravează sindromul de intoxicaţie, se instalează sindromul bronho-pulmonar, apar manifestări laringiene – glas răguşit, dureri la glutiţie, senzaţie de corp străin.

Tabloul radiologic – prezenţa leziunilor nodulare de diferite mărimi, de intensitate mică şi medie situate cortical în segmentele superioare şi medii simetrice din ambele părţi. Nu sunt caracteristice cavernele, dar în caz că apar ele sunt situate subclavicular din ambele parţi în formă de ochelari, ele având pereţii subţiri (caverne ştanţate).

Tuberculoza diseminată cronică - are o evoluţie îndelungată, ondulară, cu perioade de remisie şi acutizări. În perioada de acutizare la bolnavi t^0 ce ridică până la 38 – 39^0, este pronunţat sindromul de intoxicaţie – slăbiciune, astenie, cefalee, transpiraţii nocturne, scăderea poftei de mâncare, pierdere ponderală, pierderea capacităţii de muncă.

Sindromul bronho-pulmonar se prezintă prin tuse cu expectoraţii muco-purulente pronunţate, dispnee. În perioada de remisie t^0 scade până la subfebrilă sau se normalizează, starea bolnavului se ameliorează, capacitatea de muncă revine, tusea şi expectoraţiile se micşorează, însă dispneea continuă să crească în dinamică.

Bolnavul arată mai în vârstă, este palid, pielea este umedă. Plica cutanată este micşorată, tonicitatea musculară e slăbită. Este astenic, cutia toracică capătă o formă de butoi, fosele supraclaviculare sunt retrase, submatitate în părţile superioare şi în spaţiul interscapular, timpanită pe toate liniile mai jos de omoplat. Murmurul vezicular este diminuat, se ascultă raluri umede şi uscate de calibru diferit Zgomotele cardiace sunt accelerate, zgomotul cardiac II este accentuat la nivelul *a.* pulmonalis.

Tabloul radiologic:

Opacităţi nodulare diferite după dimensiuni şi intensitate situate simetric, cortical pe aria lobilor superiori şi medii, pe fundalul unei pneumoscleroze difuze; emfizem pulmonar în regiunile inferioare cu formarea simptomului de " salcie pletoasă". Pot fi evidenţiate şi "caverne ştanţate".

Analiza sângelui prezintă modificări clasice în cazul tuberculozei (anemie, leucocitoză moderată cu deviere spre stânga), lipsa euzinofilelor, limfocitopenie, monocitoză, VSH accelerat în perioada de acutizare şi cu tendinţă de normalizare în perioada de remisie.

BAAR în spută pozitiv în majoritatea cazurilor.

Probele tuberculinice sunt pozitive normoergice.

Particularităţile morfologice ale tuberculozei diseminate cronice în manifestările radiologice (după A. Strucov):

- afectează părţile superioare şi medii ale plămânilor,
- leziunile nodulare de diferite mărimi şi intensităţi sunt situate simetric, cortical,
- predomină caracterul productiv al procesului,
- în lobii superiori se dezvoltă o pneumoscleroză interstiţială,
- subclavicular bilateral se formează caverne ştantate,
- în părţile inferioare se atestă o hipertransparenţă (emfizem compensator),
- cordul este în formă de picătură (cord pulmonar),
- apar localizări ale tuberculozei extrarespiratorii în diferite organe.

Diagnosticul diferenţial – la momentul actual sunt descrise în jur de 200 forme nozologice de diseminări pulmonare, însă mai frecvente sunt următoarele:

- cancerul metastatic,
- bronşiolitele,
- alveolitele (fibrozantă idiopatică, exogenă alergică, fibrozantă toxică),
- bolile profesionale (silicoza, antrocoza),
- bolile ţesutului conjunctiv,
- stazele pulmonare în patologia cardiacă etc.

Pneumoniile micronodulare bilaterale sunt cel mai frecvent secundare, sub forma unor complicaţii ale altor maladii (IRVA, amigdalite). Pneumoniile ,în comparaţie cu tuberculoza au un debut mai acut şi sunt prezente acuze: febră 38-39°C, astenie generală, cefalee, frisoane, tuse, dureri în cutia toracică. La pacienţii cu tuberculoză diseminată sunt prezente aceleaşi acuze, dar mai puţin pronunţate. Datele examenului fizic la pacienţii cu pneumonii sunt mai pronunţate. În hemograma pacienţilor cu pneumonie se evidenţiază o leucocitoză şi creşterea

pronunţată a VSH. În spută nu se depistează BAAR. Radiologic opacităţile nodulare sunt situate în segmentele medii şi bazale, în tuberculoza diseminată ,în segmentele superioare şi medii pot fi prezente caverne „ştanţate" localizate subclavicular. Schimbările radiologice în pneumonie sub tratament nespecific timp de 2-3 săptămîni au o involuţie rapidă şi nu lasă sechele.

Carcinomatoza (carcinoza pulmonară miliară) este secundară unui neoplasm situat într-un alt organ (cancer mamar, hipernefroma, neoplasmul de cap de pancreas etc.). Pentru carcinomatoza şi tuberculoza diseminată sunt comune astfel de simptome ca: astenie generală, inapetenţă, pierdere ponderală, dispnee, dureri în cutia toracică, uneori febră, datele elementare al exemenului fizic. Bolnavii de carcinomatoză sunt de obicei mai vârstnici. În anamneză poate fi istoricul de intervenţie chirurghicală în legătură cu un neoplasm sau prezenţa lui la momentul actual, însă în caz de tuberculoză -este prezent istoricul de contact cu o sursă de infecţie sau tuberculoză suportată în trecut. Starea generală a pacienţilor cu carcinomatoză se agravează rapid, durerile în cutia toracică se intensifică, tusea este uscată, chinuitoare, dispneea manifestă o tendinţă de agravare progresivă pînă la insuficienţă respiratorie. În caz de carcinomatoză în analiza sputei se depistează celule atipice, iar în caz de tuberculoză – *M. tuberculosis*. Reacţiile tuberculinice sunt negative în caz de carcinomatoză, dar ele pot fi şi negative în cazurile de tuberculoză diseminată avansată. Radiologic în carcinomatoză se constată opacităţi multiple miliare, diseminate preponderent în câmpurile medii, bazale şi perihilar bilaterale (spre deosebire de tuberculoza miliară, care se localizează pe toată aria pulmonară bilateral, simetric), pe un fond de opacităţi lineare şi reticulare, cu sau fără adenopatie hilară. Diagnosticul poate fi confirmat prin examenul histologic. Pentru diagnosticul diferenţial este importantă stabilirea prezenţei şi localizarea neoplasmului primar.

Silicoza este o maladie profesională care se dezvoltă în rezultatul inspirării bioxidului de siliciu (SiO_2). În stadiul I pacientul prezintă acuze la tuse seacă, uneori dispnee la efort fizic. Temperatura şi hemograma sunt normale. La trecerea în stadiul II se evidenţiază tuse mai pronunţată, uneori dureri în cutia toracică, dispneea progresează lent, se dezvoltă insuficienţa respiratorie de gradul I-II. Spre deosebire de tuberculoză lipseşte sindromul de intoxicaţie. Dacă apare sindromul de intoxicaţie, schimbări în hemogramă (leucocitoză moderată, limfopenie, creşte VSH) putem presupune asocierea tuberculozei. Stadiul II şi îndeosebi stadiul III este complicat adeseori de tuberculoză – silicotuberculoza. La majoritatea pacienţilor cu silicotuberculoză se depistează în spută BAAR. Silicoza în perioada de stare, în stadiul I şi al II-lea, prezintă un aspect miliar cu noduli de intensitate mare, costală, contur net, diseminaţi simetric în ambele câmpuri pulmonare, preponderent în segmentele medii şi bazale, pe un fond de desen pulmonar accentuat, uneori cu adenopatie hilară uni- sau bilaterală, fibroză pleuroseptală. Diagnosticul de silicoză se face în baza a două elemente: anamneza profesională şi continua agravare a imaginii radiologice, element patognomic. În caz de îndoială se practică biopsia pulmonară; fragmentul prelevat se incinerează, iar în cenuşa rezultată se găseşte pulberea de bioxid de siliciu.

Staza pulmonară prezintă aspecte miliare pulmonare în momentul instalării insuficienţei inimii stângi. La pacienţii cu staza pulmonară tegumentele sunt palide, apare acrocianoza, edemele periferice, hepatomegalia, uneori şi splenomegalia, tusea cu expectoraţie, dispnee importantă la efort. Anamneza, datele examenului fizic şi ECG corespund patologiei cardiace. În cazul tuberculozei diseminate pot apărea zgomotele cardiace asurzite din partea cordului, tahicardia (sindromul de intoxicaţie). Radiologic în staza pulmonară apar opacităţi miliare, de intensitate slabă, contur şters, predominant în câmpurile inferioare pulmonare, hiluri de dimensiuni şi opacitate crescută şi contur şters. BAAR nu se depistează în spută. În urma cardiotonicelor şi a repausului, imaginea câmpurilor pulmonare redevine normală.

În diagnosticul diferenţial al tuberculozei diseminate este necesară luarea în consideraţie şi a altor maladii care se întâlnesc mai rar, cum ar fi: lupusul eritematos visceralizat, periarterita nodoasă, fibroza interstiţială difuză, etc.

7.2. TUBERCULOZA PULMONARĂ NODULARĂ

Definiţia – ***tuberculoza pulmonară nodulară este o formă a tuberculozei secundare cu substratul morfologic în formă de leziuni nodulare cu mărimea de până la 1cm situate în segmentele apicale uni sau bilateral, asimetric.***

Frecvenţa – sub 20%.

Particularităţile patogeniei – rolul principal în dezvoltarea tuberculozei nodulare îl are infecţia endogenă situată în ganglionii limfatici intratoracici sau în segmentele apicale ale plămânilor – sechele posttuberculoase după tuberculoza primară. Această formă de tuberculoză se dezvoltă pe un fond de hipersensibilitate locală scăzută şi o imunitate celulară uşor dereglată, la persoane cu puţini factori de risc de îmbolnăvire.

Segmentele apicale sunt zone vulnerabile pentru tuberculoză. Vârfurile pulmonare sunt hipoventilate şi hipoperfuzate moderat (efect de spaţiu mort alveolar). Germenii tuberculoşi dormanţi supravieţuiesc timp îndelungat în leziunele vechi (nodulii lui Simon, formaţiuni nodulare Aschoff-Puhl). Nodulii Simon reprezintă o diseminare hematogenă în perioada tuberculozei primare. Ele sunt situate în apexul pulmonar sau în alte organe, au aceeaşi evoluţie ca tuberculoza primară (fibrotizare, calcinare). Nodulii Aschoff-Puhl apar mai tardiv, au un caracter macronodular şi apar ca rezultat al diseminării bronhogene în tuberculoza primară. Persistă şi concepţia gangliobronşică – cazeificarea şi fistulizarea unui ganglion tuberculos cu răspândirea infecţiei pe cale bronhogenă. Un rol important în dezvoltarea acestei forme îl are şi răspândirea infecţiei prin vecinătate (per continuitatem).

Reactivarea infecţiei conform lui A.Strucov are loc în felul următor:

1. Infiltraţia capsulei cu limfocite şi neutropile;
2. Pătrunderea leucociţilor înăuntrul nodulului şi ramolirea lui sub influenţa fermenţilor proteolitici;
3. Formarea limfangitei cu trecerea procesului peribronşial;
4. Formarea panbronşitei – afectarea bronhului apical şi apariţia nodulilor productivi sau productiv-necrotici.

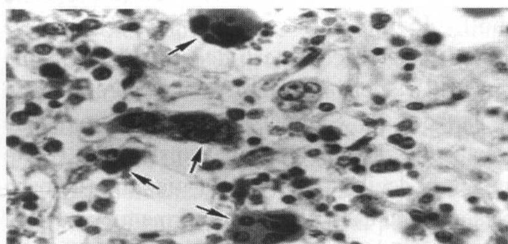


Fig. 7.3. Preparat microscopic al plămânului în tuberculoza nodulară: în parenchimul pulmonar se evidenţiază un focar limitat de necroză cazeoasă cu reacţie perifocală productivă (indicat cu săgeata); coloraţia cu hematoxilin şi eozin.

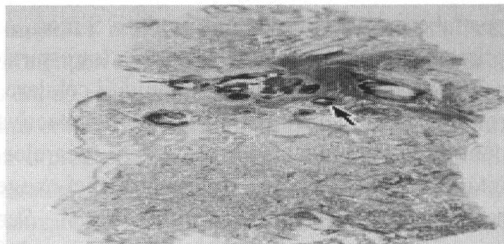


Fig. 7.4. Secţiune histotopografică a plămânului în tuberculoza fibro-nodulară: săgeata indică un focar calcificat (calcinat), înconjurat de un parenchim pulmonar fibrotizat; coloraţia cu hematoxilin şi eozin.

Clinico-radiologic se evidenţiază 2 forme de tuberculoză nodulară:

a. tuberculoza nodulară recentă,
b. tuberculoza fibro-nodulară

Tuberculoza nodulară este o formă de tuberculoză limitată cu manifestări clinice mici, sau chiar asimptomatice. Debutul este insidios, inapercept. Uneori există o simptomatologie

discretă căreia bolnavul nu-i acordă atenţie. Aceasta se manifestă printr-o senzaţie de disconfort cu subfebrilităţi periodice spre seară, astenie, inapetenţă şi pierdere ponderală, tuse seacă sau expectoraţii reduse.

Din cadrul modificărilor obiective pot fi pozitive următoarele simptome: Şternberg (dureri la palpaţie în regiunea centurii scapulare şi Vorobiov – Pottendjer, rigiditate în aceeaşi zonă), la percuţie - îngustarea câmpului Kroening, micşorarea apexului pulmonar. Respiraţia este aspră supra şi subclavicular, se aud raluri unice uscate. Celelalte sisteme sunt fără modificări. Aceste semne clinice provoacă „măşti" de tip miozită, osteohondroză cervicală.

Analiza sîngelui – normă sau schimbări moderate a unor indici.

BAAR se evidenţiază rar în spută.

Proba Mantoux cu 2 UT – normoergică.

Radiologic – în segmentele 1,2 unilateral sau asimetric bilateral – leziuni nodulare de intensitate mică, cu contur imprecis, cu dimensiuni de până la 1 cm a formei recente. În forma fibro-nodulară leziunile nodulare sunt de intensitate medie şi mare, bine conturate pe un fundal de pneumofibroză (micşorarea apexului în volum, depuneri pleurale).

Diagnosticul diferenţial se efectuează în cazul pneumoniei de focar, pneumofibroză postinflamatorie, cancer periferic (de tip Pencost).

Din cauza manifestărilor clinice sărace bolnavii se adresează rareori la medic şi sunt depistaţi preponderent prin controlul radiologic profilactic.

7.3. TUBERCULOZA PULMONARĂ INFILTRATIVĂ

Definiţia – ***tuberculoza pulmonară infiltrativă este o formă a tuberculozei pulmonare secundare cu substratul morfologic în formă de leziune nodulară cu necroza în centru şi zona perifocală din jur mai mare de 1 cm situate mai frecvent în segmentele posterioare ale plămânilor (S1, S2, S6, S10).***

Frecvenţa – este cea mai frecventă formă a tuberculozei pulmonare (70 %).

Particularităţile patogeniei – rolul principal în dezvoltarea tuberculozei infiltrative îi revine infecţiei endogene care este situată în ganglionii limfatici intratoracici sau în sechelele posttuberculoase în plămâni (nodulii Simon, Ashoff – Puhl etc). În sechelele posttuberculoase primare (pulmonare, ganglionare, extrarespiratorii) persistă micobacterii de tip „L", dormante care sunt apărate de acţiunea imunităţii celulare. În cazul scăderii imunităţii locale poate avea loc reversia L-formelor micobacteriilor cu reactivarea procesului. Suprapunerea infecţiei exogene contribuie suplimentar la reactivarea focarelor vechi prin dezvoltarea hipersensibilităţii de tip întârziat. A. Abricosov îi atribuie infecţiei exogene un rol decisiv odată cu apariţia infiltratelor în segmentele intacte ale plămânului. Ravici – Şerba a explicat că în plămâni, în urma tuberculozei primare rămân zone de hipersensibilizare, unde în caz de scădere a imunităţii se dezvoltă procese infiltrative cu predominanţa inflamaţiei de caracter exudativ – necrotic.

Un rol important în dezvoltarea acestei forme îl are scăderea imunităţii generale şi celulare. De aceea se întâlneşte mai frecvent la bolnavii cu factori medico-biologici severi (diabet zaharat, tratament cu imunodepresanţi, alcoolism cronic, HIV – infectaţi etc), şi/sau condiţii sociale nesatisfăcătoare.

Aspectul clinic. Debutul bolii depinde de extinderea procesului. În infiltratele limitate debutul este insidios cu astenie nepronunţată, pofta de mâncare scăzută, subfebrilitate sau chiar asimptomatic.

Debutul subacut se întâlneşte la formele cu extindere medie şi cu forme extinse de tuberculoză. La aceşti pacienţi clinica evoluează sub diferite forme– pseudogripală, pseudopneumonică, pseudobronşitică, hemoptoică. În aceste cazuri,cu excepţia sindromului de intoxicaţie (astenie generală, transpiraţii nocturne, febră) va fi pronunţat şi sindromul bronho-

pulmonar (junghi toracic, tuse cu expectorații mucopurulente, dispnee, hemoptizie).

Rezultatele examenului fizic depind iarăși de extinderea și caracterul infiltratului. În infiltratele limitate datele obiective lipsesc sau sunt neînsemnate. În infiltratele cu extindere medie se scot în evidență următoarele semne: la inspecție – micșorarea amplitudinii respiratorii a hemitoracelui afectat; la palpație – rigiditatea mușchilor centurii scapulare (simptomul Vorobiov – Pottenger); la percuție – submatitate; la auscultație – respirație diminuată, raluri umede în" zonele de alarmă " (spațiu suprascapular, supra și subclavicular). În formele infiltrative extinse – respirație tubară.

Manifestările clinice depind de forma infiltratului. Clinico-radiologic deosebim următoarele infiltrate:

1. Limitate:

- **bronho–lobular (Graw)** – o opacitate cu dimensiunile de 1,5-2 cm situat în segmentele superioare (S1 S2);
- **infiltratul rotund Assman și ovalar – Redeker** de aproximativ 2-4 cm situate în spațiile subclaviculare mai des omogene, de intensitate mică, cu contur șters.

2. Cu extindere medie:

- **infiltratul nebulos (Rubinștein)** în formă de nour. Reprezintă o opacitate cu dimensiunile de 5-6 cm, neomogenă cu sector de hipertransparență în centru, cu contur difuz. Acest infiltrat este adeseori însoțit de hemoptizie.
- **periscisurită** – în formă de triunghi marginal descris de Sergent – cu baza pe peretele toracic și virgul spre hil, latura inferioară este formată de pleura interlobară. Cel mai frecvent simptom care îl aduce pe bolnav la medic îl constituie durerile în cutia toracică.

Aceste infiltrate au o clinică mai pronunțată cu sindromul de intoxicație și cel bronhopulmonar.

3. Infiltrate extinse:

- **lobita (L. Bernard)** cu manifestări clinice pronunțate – sindromul de intoxicație, tuse cu eliminari de spută, dispnee, junghi toracic, hemoptizie. Obiectiv – partea afectată rămâne în urmă în actul de respirație, vibrațiile vocale – pronunțate, submatitate, respirația tubară, raluri de calibru mic reduse;
- **pneumonie cazeoasă** – cea mai extinsă și severă formă a tuberculozei infiltrative. Se dezvoltă la persoanele cu imunitatea compromisă, cu multipli factori de risc atât sociali cât și medico-biologici. Clinic apar manifestări pronunțate ale sindromului de intoxicație cât și al sindromului bronhopulmonar. Examenul fizic are un caracter pronunțat. Se observă un habitus ftizicus – tras la față, ochi sclipitori afundați în orbite, pomeții roșii. În plămâni se aud raluri de calibru diferit. Evoluția procesului este într-o progresie rapidă, diagnosticul e nefavorabil, adesea finalizându-se cu deces sau cu dezvoltarea și cronicizarea tuberculozei fibro-cavitare.

Analiza clasică a sângelui pentru tuberculoza avansată – anemie, leucocitoză moderată cu deviere spre stânga, eozinopenie, limfocitopenie, monocitoză, VSH – accelerat.

Probele tuberculinice sunt anergice – anergie negativă.

BAAR în spută pozitiv.

Radiologic – opacitate imensă de intensitate medie neomogenă, cu multiple sectoare de hipertransparență ("faguri de miere") cu leziuni nodulare diseminate în plămânul vecin.

Diagnosticul diferențial se face cu: pneumoniilor bacteriene, abcesului pulmonar, cancerului periferic, infiltratele eozinofilice, echinococului, tumorilor benigne, chisturilor, cancerului central cu atelectazie.

Infiltratele limitate se confundă cu diferite tumori benigne (hamartom, fibrom, teratom etc.) sau cancerul periferic. Procesele tumorale spre deosebire de tuberculoză sunt situate în segmentele anterioare ale plăminilor, în partea bazală a segmentului, în jur lipsesc sechele posttuberculoase caracteristice tuberculozei (leziuni nodulare, calcinate în hil), sunt bine

conturate. Infiltratele cu extindere medie se confundă cu pneumoniile de diferite etiologii, cu cancerul central complicat cu pneumonii canceroase, cu infiltratul eozinofilic Löffler. Infiltratele extinse (lobita, pneumonia caseoasă) se aseamănă cu pneumonia franc lobară.

Carcinomul primitiv pulmonar periferic, bronhioloalveolar, "în monedă", "coin lesion", este foarte adesea situat în ⅓ superioară a cîmpului pulmonar, fără predilecţie pentru o parte sau alta. Cu intensitate mică iniţial, devine vizibil după ce a atins diametrul de 1,5 – 2 cm, cu aspect chistic, dar după cîtva timp încep să apară prelungiri lineare, mai ales spre pleură. Caracteristică este dinamica radiologică foare vie, diametrul opacităţii crescînd cu 2-3 cm pe lună. Ca o consecinţă a unui proces de degenerescenţă centrală, pe contrurul opacităţii apare uneori o ombilicare (semnul Rigler) sau se formează în jurul ei o coroană de opacităţi miliare, expresie radiologică a atelectaziilor lobare determinate de picăturile de sînge provenite din tumoare. În general nu sunt însoţite de adenopatie hilară. Simptomatologia, de cele mai multe ori absentă, se manifestă uneori necaracteristic: tuse, eventual spute hemoptoice. Cancerul periferic se întîlneşte mai des dupa 40 ani, la barbaţi, fumatori. Citologia: celule neoplazice.

Infiltratul Löffler rotund. De cele mai multe ori asimptomatic clinic, poate să se manifeste prin migrene, uneori febricule, astenie sau uşoară alterare a stării generale. Examenele de laborator pot fi concludente, în special hemograma, care pune în evidenţă o eozinifilie ridicată, uneori pînă la, sau peste 50%. Radiologic se manifestă ca o opacitate de intensitate subcostală, cu contur şters, omogenă, cu dinamică foarte vie; în maximum 2 săptămîni dispare cu restitutio ad integrum (semn patognomic pentru boală).

Pneumonia franc lobară este o alveolită exudativă fibrinoasă, care realizează un condensat cu evoluţie stadială. Este produsă de pneumococ (*Streptococcus pneumoniae)*. Clinic se manifestă caracteristic, cu febră în platou, tuse, expectoraţie caramizie, frison solemn, stare generală alterată, la auscultaţia – cripitaţie indux şi redux, iar la 9-11 zile intervine criza, după care semnele clinice dispar. Imaginea radiologică este caracteristică: opacitate omogenă, de intensitate subcostală, interesînd un lob, respectiv un segment întreg, de la care împrumută forma şi dimensiunile, cu contur net cînd procesul ajunge la scizuri, cu contur şters cînd limita lui nu este scizurală, se situează în lobii inferiori. Dinamica radiologică traduce substratul morfologic pe etape: desen pulmonar întărit în perioada de congestie, opacitate omogenă şi intensă în perioada de hepatizaţie şi opacitate neomogenă structurată linear în stadiul de resorbţie, cînd bronhiile se repermeabilizează şi cînd se instalează limfangita de resorbţie. Examenul bacteriologic al sputei identifică germenul.

7.4. TUBERCULOZA PULMONARĂ FIBRO-CAVITARĂ

Tuberculoza pulmonară fibro-cavitară reprezintă o formă clinică a tuberculozei secundare, substratul căreia este o cavitate (sau mai multe) cu pereţi duri şi fibroză masivă în ţesutul învecinat, cu diseminare bronhogenă în regiunile inferioare şi deplasare a mediastinului spre plămânul lezat; aspectul clinic se caracterizează printr-o evoluţie cronică manifestată prin schimbul perioadelor de acutizare şi remisiune a procesului.

Ea se întâlneşte de obicei la maturi şi adolescenţi.

Tuberculoza fibro-cavitară provine din formele incipiente ale tuberculozei:

- Infiltrativă – 50-60%;
- Nodulară – 25%;
- Diseminată – 10-15%.

Cauzele cronicizării cavernei:

1. eşec terapeutic (neregulat, de scurtă durată, cu încălcări de regim),
2. refuzul intervenţiei chirurgicale,
3. utilizarea abuzivă a alcoolului de către persoane,

4. detenţia în care se află persoanele
5. prezenţa unor boli asociate la bolnavi (diabet zaharat, ulcer gastric, boli psihice).

Formarea cavităţii din formele incipiente ale tuberculozei ţine în majoritatea cazurilor de necrotizarea maselor cazeoase (sub acţiunea enzimelor proteolitice) în focarul pneumonic şi detaşarea lor în bronhie (cavitatea pneumoniogenă). În alte cazuri cavitatea se formează în urma infectării micobacteriene a bronşiectaziei sau ulcerului tuberculos al peretelui bronhial (cavitate bronhogenă). Caverna este întotdeauna drenată de una sau două bronhii. Starea bronhiei de drenaj influenţează starea ulterioară a cavernei. În caz de implicare a peretelui bronhiei de drenaj în procesul specific poate avea loc îngustarea lumenului bronşic, accentuarea suflajului şi constituirea **„cavernei balonate"**. Alteori obstrucţia bronhiei prin leziuni specifice poate duce la stagnarea şi acumularea secreţiei bronhice în interiorul cavităţii, ducând la umplerea treptată a acesteia – **„caverna umplută".** Dacă după 2 ani de la luarea în evidenţă şi instituirea tratamentului cu tuberculostatice caverna continuă să rămînă activă, baciliferă, atunci procesul se consideră fibro-cavitar.

Structura cavernei:

1. strat intern – cazeos-necrotic;
2. strat mijlociu – granulativ;
3. strat extern – fibros.

Cavernele tuberculoase după dimensiuni:

1. mici până la 2 cm;
2. mijlocii până la 4 cm;
3. mari până la 6 cm;
4. gigante peste 6 cm.

Avansarea procesului tuberculos care se efectuează pe căi bronho- şi limfogene, duce la extinderea lui prin apariţia unor focare bronholobulare cu caracter confluent, la constituirea unor noi caverne şi creşterea în dimensiuni a celor vechi.

Tabloul clinic:

Variante clinice de evoluţie a tbc fibro-cavitare:

1. **limitată şi relativ stabilă** când datorită tratamentului se produce o stabilizare a procesului şi acutizarea poate lipsi timp de mai mulţi ani;
2. **evolutivă**, care se caracterizează prin alternarea acutizărilor şi remisiilor cu perioade diferite între ele – scurte şi îndelungate, însă în timpul acutizărilor cu apariţia de noi infiltrate şi caverne. În unele cazuri plămânul se distruge complet, iar alteori, în caz de tratament ineficient,survine o pneumonie cazeoasă;
3. **TB fibro-cavitară complicată** – de multe ori această variantă are o evoluţie progresivă, cu dezvoltarea la bolnavi a insuficienţei cardio-pulmonare, amilodozei,etc.

În acutizare: astenie marcată, inapetenţă, pierdere ponderală pronunţată, transpiraţii nocturne abundente, febră remitentă, dureri toracice, tuse cu expectoraţii muco-purulente considerabile (100-200 ml în 24 de ore), uneori hemoptizii, dispnee, tahicardie compensatorie, cianoză.

Inspecţia generală: „habitus ftizicus"- caşexie cu atrofii musculare, deformarea cutiei toracice prin micşorarea în volum a hemitoracelui lezat, retracţia spaţiilor intercostale, supra-subclaviculare, micşorarea amplitudinii respiratorii a hemitoracelui.

La palpaţie: atrofia muşchilor centurii scapulare (s. Vorobiov-Pottenger II), deplasarea traheii în direcţia plămânului lezat (s. „furcă" Rubinstein).

La percuţie: submatitate, caverne gigante – o sonoritate timpanică.

La auscultaţie: la nivelul cavernei pe fundalul respiraţiei tubare sau amforice se aud diferite raluri uscate şi umede.

În perioada remisiunii – semnele de intoxicare sunt slabe sau lipsesc; uneori pot fi prezente tuse cu expectoraţii şi dispnee datorită pneumosclerozei, bronşitei nespecifice şi bronşiectaziei.

Tabloul radiologic:

- îngustarea spaţiilor intercostale şi a câmpului pulmonar lezat,
- prezenţa unor caverne deformate, cu dimensiuni mari şi pereţi groşi, pe un fondal fibros,
- pe alocuri emfizem pulmonar,
- opacităţi bronholobulare diseminate în regiunile inferioare,
- deformarea hilului şi retracţia lui superioară,
- deplasarea mediastinului în direcţia plămânului lezat.

Testele tuberculinice negative în perioada de acutizare, pozitivă în remisiuni.

Analiza generală a sângelui: creşterea leucocitelor cu devierea formulei leucocitare în stânga, micşorarea limfocitelor şi a eozinofilelor, accelerarea VCH, anemie.

Analiza generală a urinei: proteinurie,cilindri granuloşi şi seroşi.

Valorile ventilaţiei pulmonare sunt scăzute.

FBS – afecţiuni tuberculoase – 10-20%, endobronşită nespecifică.

Analiza sputei la BAAR: rezistenţă.

Diagnosticul diferenţial se face cu:

- abcesul pulmonar,
- cancerul pulmonar,
- pneumosclerozele de etiologii diferite,
- actinomicozele.

Abcesul pulmonar – cel mai adesea abcesul apare ca rezultat al pneumoniei, traumei cutiei toracice, afectării coastelor, coloanei vertebrale pe fond de metastaze embolice, în urma amigdalectomiei. Prezenţa unui abces este determinată de clinica cu debut acut, t°C înaltă neregulată, frisoane şi transpiraţii, tuse şi expectoraţii mucopurulente, cu miros fetid. În hemogramă- leucocitoză pronunţată cu devierea formulei leucocitare spre stânga, VSH mărit. În tuberculoză modificările din hemogramă sunt mai puţin evidente. În analiza sputei la abces întâlnim fire elastice de origine alveolară, cristale de hematoidin, colesterin şi acizi graşi, BAAR nu se depistează. Reacţiile tuberculinice la pacienţii cu abces de obicei sunt negative, însă la pacienţii cu tuberculoză - pozitive sau hiperergice. Localizarea frecventă a abcesului pulmonar în segmentele bazale a pulmonilor – opacitate cavitară cu conturul exterior şters şi conturul inferior neregulat, imagine hidroaerică, cu nivel de lichid orizontal.

Cancerul pulmonar excavat – istoric de mare fumător. Agravarea rapidă a stării generale. La analizele repetate a sputei apariţia celulelor atipice, BAAR nu se depistează. Radiologic, imaginea este asemănătoare cu infiltratele tuberculoase excavate, însă dinamica procesului nu se suprapune dinamicii acestora sub tuberculostatice. Caverna canceroasă se caracterizează printr-o umbră largă şi intensă care înconjoară cavitatea, dimensiunile căreia cresc în dinamică, asociată frecvent cu adenopatii hilare şi mediastinale. La bronhoscopie – formaţiuni tumorale, stenoza lumenului bronşic, rigiditatea pereţilor lor. La biopsie – celule tumorale.

Chistul hidatic evacuat – cavitate cu perete subţire, care poate conţine lichid, lichid şi membrana proligeră, care este retenţionată sau membrană într-un spaţiu uscat. Simptome clinice ca: urticarie, spute eventuale hemoptoice, tuse cu vomică patognomică etc.

Echinococ – după ruperea bulei de echinococ are loc constituirea unei formaţiuni care dispare rapid. Dacă însă în jurul ei sunt procese de fibroză, atunci procesul se păstrează un timp mai îndelungat. De obicei, în acest caz, tabloul clinic este asimptomatic sau şters, cu tuse nepronunţată, uneori cu spută. Radiologic se manifestă printr-o opacitate inelară cu perete foarte subţire, uneori e prezent nivelul de lichid orizontal. BAAR negativ în spută. În hemogramă se depistează eozinofilie. Reacţia specifică Kaţţoni – pozitivă.

Cavernele micotice – realizează aspecte total asemănătoare cu cele ale cavernelor

tuberculoase. Diagnosticul este foarte dificil, mai ales că sunt localizate în regiunile în care se dezvoltă îndeosebi cavernele tuberculoase. Imaginea radiologică prezintă o cavernă cu caractere fibroase, cu prelungiri lineare spre parenchimul pulmonar sănătos; lipsa altor leziuni tuberculoase în 1/3 superioare ale câmpurilor pulmonare poate orienta diagnosticul spre un proces netuberculos. Clinic, simptomatologia poate fi frustă, dar pot exista şi simptome care alarmează bolnavul, în special sputele hemoptoice, chiar hemoptizii, uneori tusea chinuitoare. Investigaţiile de laborator: baciloscopie negativă, decelarea de micelii patogene în spută şi reacţii imunologice pozitive la micoză orientează clinicianul spre diagnostic. Tratamentul de probă este singurul care stabileşte diagnosticul.

8. COMPLICAŢIILE TUBERCULOZEI PULMONARE ŞI URGENŢA MEDICALĂ

Reversibile: Hemoragie pulmonară, Pneumotorax spontan, Pleurezie, Empiem, Tuberculoza bronşică, a laringelui, a intestinului.

Ireversibile: Fibroza pulmonară, Bronşiectazii, Cord pulmonar cronic, Amiloidoza organelor interne.

8.1. PNEUMOTORAXUL SPONTAN

Pneumotoraxul este definit prin prezenţa aerului în spaţiul pleural în rezultatul dereglării integrităţii pleurei viscerale. El poate fi spontan, atunci când poate apărea în absenţa unui traumatism toracic în antecedente, sau traumatic atunci când un asemenea eveniment a avut loc în trecut. Pneumotoraxul primar apare pe fond de plămân intact, iar cel secundar- pe fond de schimbări patologice ale plămânului. Pneumotoraxul primar se dezvoltă în rezultatul ruperii bulelor emfizematoase, localizate subpleural la apex. Pneumotoraxul spontan primar apare aproape exclusiv la fumători, ceea ce sugerează că există într-adevăr o suferinţă pulmonară subclinică. Pneumotoraxul secundar se asociază cu bolile pulmonare difuze (tuberculoza, silicotuberculoza, sarcoidoza etc). Pneumotoraxul este mai periculos la indivizii cu afecţiuni pulmonare preexistente decât la indivizii normali, din cauza lipsei rezervei funcţionale pulmonare. După mecanismul de funcţionare pneumotoraxul spontan se divizează în 3 forme clinico-radiologice: deschis, închis şi cu supapă (hipertensiv).

Pneumotoraxul deschis se dezvoltă în cazul în care comunicarea dintre cavitatea pleurală şi spaţiul alveolar se menţine la expir şi inspir prin defectul pleurei viscerale– pulmonul se colabează sub acţiunea elasticităţii proprii, organele mediastinului nu se deplasează.

Pneumotoraxul închis apare atunci când comunicarea dintre cavitatea pleurală şi spaţiul alveolar a fost de scurtă durată şi s-a oprit spontan.

Dacă defectul pleurei viscerale este deschis la inspir şi se închide la expir se formează pneumotoraxul **spontan cu supapă (hipertensiv)**. În acest caz după fiecare act de respiraţie creşte volumul bulei de aer în spaţiul pleural. Tensiunea intrapleurală este în creştere, prevalând cea atmosferică, care devine pozitivă. Presiunea ridicată deplasează mediastinul în partea intactă.

Pneumotoraxul spontan cu supapă, ca şi celelalte tipuri de pneumotorax se dezvoltă pe fondul unei stări satisfăcătoare a pacientului. Cel mai adesea Pneumotoraxul survine brusc, prin junghi toracic unilateral, iradiat spre umăr, care se intensifică în timpul respiraţiei, vorbirii, efortului fizic însoţit de tuse seacă, dispnee de tip expirator, tahicardie, anxietate, fatigabilitate, tanatofobie şi cianoză.

La inspecţie se observă asimetria cutiei toracice, îndeosebi în actul de respiraţie. Pe partea afectată vibraţia vocală este diminuată. La auscultaţie respiraţia veziculară este diminuată sau absentă. Sunetul percutor este cutie sau timpanic. Se determină semnul Karpilovskii – deplasarea limitelor matităţii cardiace spre parte sănătoasă. Pulsul este frecvent, tensiunea arterială micşorată. Progresarea acestor simptome denotă prezenţa pneumotoraxului cu supapă, care devine hipertensiv. Diagnosticul ester confirmat de radiografia toracică, pentru veridicitate efectuată în dinamică.

La examenul radiologic în ansamblu: hemitoracele afectat devine mai transparent, colabarea plămânului, deplasarea controlaterală a mediastinului, expansiunea cutiei toracice.

Complicaţiile care pot apărea sunt: insuficienţa respiratorie acută însoţită sau nu de insuficienţa circulatorie, întârzierea reexpansiunii, asocierea altor revărsate pleurale (aseptice, purulente sau sangvinolente) şi recurenţa pneumotoraxului.

Tratamentul: Tratamentul îşi propune să combată durerea şi dispneea (prin decomprimarea plămânului şi tratamentul cu antalgice, antitusive şi oxigen), să determine reexpansiunea plămânului şi să prevină recidivele (prin eliminarea cauzei sau/şi simfizarea pleurei – adică se creează o adeziune a pleurei care va împiedica o viitoare acumulare de aer în cavitatea pleurală). În caz de pneumotorax spontan hipertensiv este importantă micşorarea presiunii intrapleurale. În acest scop se efectuează puncţia pleurală cu eliminarea a 500-600 ml de aer. Puncţia se efectuează în spaţiul intercostal II pe linia medioclaviculară. Uneori se introduce imediat după puncţie un microdrenaj după Selidinger. Drenarea activă după Bylau se efectuează timp de 2-3 zile. Aproape la toţi pacienţii cu pneumotorax spontan secundar trebuie practicată toracostomia, cu instilarea unui agent sclerozant, ca doxiciclina sau talcul. Pacienţii cu pneumotorax spontan, primar sau secundar, la care persistă o fistulă sau la care nu a avut loc reexpansiunea plămânului după 5 zile de la practicarea toracostomiei, sunt candidaţi la toracoscopie cu rezecţie şi abraziune pleurală. Tratament chirurgical: toracotomia cu suturarea defectului pleurei visceralebulectomie, decorticarea pulmonului, pleurectomie parietală, rezecţia părţii afectate a pulmonului.

Pentru profilaxia recidivelor se utilizează pleurodezia chimică cu tetraciclină în doza 20mg/kg intrapleural.

8.2. HEMORAGIA PULMONARĂ

Una din complicaţiile severe ale tuberculozei este hemoragia pulmonară. Hemoptizia este definită ca prezenţa striurilor de sânge în spută. Hemoragia pulmonară reprezintă eliminarea unei cantităţi considerabile de sânge roşu spumos la fiecare expiraţie. Există două mecanisme – "per diapedisin" (dereglarea permeabilităţii vaselor) şi "et per rexin" (ruptură a vaselor). Diagnosticul hemoragiei pulmonare se bazează pe anamneza maladiei (tuberculoză, vechimea bolii, hemoptizii în trecut), tabloul radiologic al procesului pulmonar (distrucţie, pneumofibroză masivă, etc.), rezultatul bronhoscopiei cu depistarea sursei de hemoragie.

Factorii care contribuie la apariţia hemoptiziei şi hemoragiei pulmonare sunt: frigul, oscilaţiile mari ale presiunii atmosferice şi ale temperaturii aerului, schimbarea bruscă a timpului, supraîncălzirea corpului, administrarea anticoagulantelor, abuzul de alcool. Intoxicaţia de lungă durată în cazul maladiilor pulmonare, antibioticoterapia masivă, terapia, insuficienţa respiratorie şi dereglarea circulaţiei sangvine se reflectă în starea funcţională a organismului şi organelor. Funcţiile ficatului şi ale pulmonilor suferă în mod special, iar ca urmare se deregleză sinteza şi reglarea factorilor sistemului de coagulare a sângelui.

Tabloul clinic: Hemoptizia şi hemoragia pulmonară pot surveni o singură dată sau pot fi recidivante. În practica clinică este aplicată caracteristica hemoragiilor pulmonare în dependenţă de cantitatea sângelui eliminat: mici – până la 100 ml, medii – până la 500 ml şi masive (profuze)

– mai mult de 500 ml. Hemoptizia poate apărea pe neaşteptate, dar de obicei este precedată de prodroame: senzaţie de căldură retrosternală, gust uşor metalic, sărat, hemă respiratorie însoţită de stare de teamă, gâdilitură laringiană care precede imediat tusea. Eliminarea sângelui este bruscă. Bolnavul prezintă o criză de tuse în cursul căreia elimină sânge curat, roşu-viu, aerat, spumos, cantitatea variind între 100 si 300 ml. Semnele generale constau în paloare, transpiraţie, dispnee, tahicardie. Eliminarea sângelui se poate repeta peste câteva ore sau în zilele următoare, când apar în spută şi cheaguri de sânge, care pot fi negricioase. De obicei, după câteva ore bolnavul nu mai prezintă decât spute hemoptoice, care persistă 2-3 zile. Pot apărea însă şi hemoptizii masive, fulgerătoare (tuberculoza pulmonară, dilataţie bronşică etc), când, de obicei, bolnavul elimină o mare cantitate de sânge şi moare prin asfixie în lipsa prodroamelor. Hemoragiile pulmonare masive pot fi letale, cauzate de asfixia mecanică, şoc hemoragic, stop cardiac.

La auscultaţii se determină raluri crepinante şi buloase mici în segmentele bazale ale pulmonului pe partea afectată; pot apărea atelectazie segmentară şi pneumonie prin aspiraţie. La început apare febra, apoi peste 2-3 zile pneumonia prin aspiraţie pe partea afectată. Pneumonia are o tendinţă spre rezorbţie (regresii) lentă. Atelectazia apare timp de 24-48 ore după hemoragie în caz de obturare a bronhiilor mici cu cheaguri de sânge. Anemia secundară apare în puţine cazuri.

Diagnosticul diferenţial: Examenul fizic şi anamneza trebuie să confirme că sursa sângerării este localizată în tractusul respirator şi nu în tractusul gastrointestinal sau rinofaringe. Când sângele provine de la nivelul rinofaringelui, eliminarea poartă denumirea de *epistaxis;* când acesta provine de la nivelul gingiilor - *degingivoragie;* de la nivelul stomacului – *de hematemeză.* Aceste cauze trebuie eliminate, deoarece, cu excepţia epistaxisului, când sângele se elimină de obicei prin nas, în celelalte cazuri, sângele este eliminat pe gură. Hematemeza are unele caractere particulare: apare în timpul unui efort de vărsătură; sângele este în general mai abundent, neaerat, mai închis la culoare, amestecat cu cheaguri de sânge şi uneori, cu alimente; începe şi se termină de obicei brusc; în următoarele ore bolnavul are deseori dureri, iar a doua zi *melenă* (scaun negru, moale si lucios). În unele cazuri diagnosticul este dificil:cum ar fi de exemplu în cazul unei tuse reflexe care însoţeşte hematemeza, al unei tuse emetizante însoţite de hemoptizie şi al înghiţirii sângelui în cursul unei hemoptizii. Hemoragia de origine bucală (stomatoragia, gingivoragia) sau rinofaringiana (epistaxis) poate fi luată în discuţie în cazul sputei hemoptoice. În aceste cazuri, sputa este striată cu sânge sau constituită din sânge neaerat, amestecat în mucus. Se elimină în cantităţi mici, de obicei dimineaţa la trezire şi fără eforturi de tuse.

Tratament: repaus absolut la pat, în poziţie semi-şezândă, dacă este posibil pe partea leziunii; repaus vocal absolut. În primele ore sau zile - alimentaţie formată exclusiv din lichide reci; pungă cu gheaţă pe hemitoracele presupus bolnav sau pe stern. Urmează a fi aplicate garouri pe porţiunile proximale ale membrelor pe o durată de 30-40 minute (în acelaşi timp vor fi palpate pulsul pe arteria radială şi tibială). Ca medicaţie: clorura de calciu (10 - 30 ml soluţie 10%, i.v. lent), vitamina C - 500 mg i.m. sau i.v.; Venostat, vit. K, Dicynone, Adrenostazin, Clauden, Coagulen sau Manetol (1-4 fiole/zi). În caz de hemoragii mai severe, cu stare de şoc-mici transfuzii repetate de sânge proaspăt (50 - 100 ml), trombină în aerosoli, Glanduitrin (1 fiolă, i.m. sau i.v. la 4 ore), Novocaină 1% (10 ml., i.v. foarte lent, după testarea sensibilităţii cu 1 mls.c).

Se indică inhibitorii fibrinogenolizei: Acid aminocapronic 5% - 100 ml intravenos în perfuzii sau Contrycal (Gordox) 10 000-20 000 ED în 100 ml 0,85% soluţie natriu chlorid. Peste 1-2 ore după introducerea intravenoasă a inhibitorilor fibrinogenolizei se indică Acid aminocapronic câte 5 ml 4-6 ori timp de 24 ore (cu interval de 4-6 ore). În primele 24 ore se indică în total 20-30 ml Acid aminocapronic.

Pentru micşorarea tensiunii în vasele circuitului sanguin mic este raţională introducerea preparatelor ganglioplegice care blochează transmiterea impulsului nervos în sinapsa ganglionilor vegetativi, ce este utilizată în tratamentul maladiilor însoţite de spasmele vaselor sau organelor

interne: Gangleron 1,5% - 1-2 ml subcutanat, Pentamin 5% - 1-2 ml subcutanat, Benzohexonii 0,1 ml per os 3-6 ore pe zi timp de 2-3 zile.

În scopul micşorării permeabilităţii vaselor sanguine şi desensibilizării se recomandă: Clorură de calciu 10% - 10 ml intravenos, dimedrol sau diprazin subcutanat sau per os şi Acid ascorbinic 5% - 3-5 ml intramuscular sau 0,1 ml per os 3-5 ori timp de 24 ore. La tratament se poate adăuga Adroxon 0,025% - 1 ml subcutanat 1-4 ori pe zi. Acţiunea principală a acestui preparat constă în spasmarea vaselor mici fiind utilizat în stoparea hemoragiilor parenchimatoase şi capilare.

Dacă localizarea hemoragiei pulmonare este cunoscută se aplică pneumotoraxul sau pneumoperitoneumul artificial. În cazul tratamentului definitiv, după ce s-a realizat stabilizarea pacientului, intervenţiile diagnostice şi terapeutice trebuie realizate cu promptitidine. Tratamentul definitiv cuprinde bronhoscopia cu fibre optice de urgenţă care poate localiza zona de origine şi identifica cauza sângerării. Dacă sângerarea nu poate fi localizată datorită faptului că rata de sângerare nu permite vizualizarea adecvată a căilor aeriene, sunt indicate bronhoscopia rigidă de urgenţă sau arteriografia şi embolizarea. Intervenţia chirurgicală de urgenţă se referă la pacienţii cu sângerare unilaterală, atunci când nu este posibilă embolizarea , când sângerarea continuă în pofida embolizării sau când este asociată cu o tulburare persistentă, hemodinamică şi respiratorie.

9. TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ

9.1. PLEUREZIA TUBERCULOASĂ

Pleurezia tuberculoasă este o complicaţie a tuberculozei primare, cât şi a celei secundare. Este o formă a tuberculozei extrapulmonare. În structura formelor clinice ale tuberculozei frecvenţa pleureziei este de 10-12%. Se întâlneşte mai des la copiii cu vârsta de peste 6-7 ani, adolescenţi şi adulţi tineri. Pleureziile tuberculoase la vârsta de până la 40 ani ocupă aproximativ 70% din toate pleureziile.

În patogenia pleureziei infecţia endogenă este prioritară şi se situează în ganglionii limfatici intratoracici sau în parenchimul pulmonar. Rolul declanşator în îmbolnăvire îl are scăderea imunităţii celulare, hipersensibilizarea pleurei în urma unor infecţii asociate, a traumei etc. În perioada infecţiei primare , în urma reacţiei de hipersensibilizare de tip întârziat se dezvoltă mai frecvent pleureziile alergice (paraspecifice) fără substrat specific în foiţele pleurale; în tuberculoza diseminată sau secundară de tip nodular şi infiltrativă se poate dezvolta tuberculoza pleurei. Căile de pătrundere a infecţiei în aceste cazuri sunt hematogene, limfogene şi per continutatem (perifocale) cu substrat morfologic specific local.

Tabloul clinic depinde de forma pleureziei care poate fi fibrinoasă şi exudativă. În pleurezia fibrinoasă tabloul clinic este sărac, cu puţine semne de intoxicaţie, cu dureri locale la inspir. La auscultaţie se pot auzi frecături pleurale. Radiologic sunt posibile depuneri pleurale.

Tabloul clinic al pleureziei exudative este pronunţat. În pleureziile alergice debutul este acut, în pleurezia tuberculoasă propriu zisă ,după o perioadă latentă cu sindrom de intoxicaţie se instalează o febră până la 38-39°C, dureri în cutia toracică la începutul acumulării exudatului, dispnee care se agravează în dinamică. Datele obiective locale nu se deosebesc de alte pleurezii exudative: rămânerea în urmă în actul de respiraţie al părţii afectate, freamătul vocal nu se transmite, la percuţie se atestă o matitate cu prezenţa liniei Damoiseau, a triunghiurilor Grocco-Rauchfuss şi Garleande. La începutul acumulării lichidului şi în perioada de resorbţie se ascultă frotaţiile pleurale. În perioada de acumulare masivă a lichidului respiraţia lipseşte.

Puncţia pleurală scoate în evidenţă un exudat de caracter seros, mai rar hemoragic şi

purulent (în caz de empiem pleural). Exudatul este serocitrin, cu o densitate de 1015-1025, cantitatea de proteine 3-6g/l, în 90-95 % de cazuri predomină limfocitele, iar glucoza este scăzută. Reacţia Rivalt este pozitivă. BAAR în lichidul pleural se apreciază în 2-3% cazuri, preponderent prin cultură.

Tratamentul specific al pleureziei tuberculoase se efectuează conform categoriei DOTS şi celei patogenetice (puncţii pleurale curative, preparate antiinflamatorii, de desensibilizare, proceduri de reabilitare). Dacă bolnavul abandonează tratamentul se pot dezvolta forme grave de tuberculoză (miliară, pneumonia cazeoasă) sau are loc generalizarea procesului în alte organe.

Pentru pleurezia tuberculoasă sunt caracteristice: vârsta tânără, contact cu bolnavi de tuberculoză sau care suportă la moment o formă de tuberculoză pulmonară sau extrarespiratorie, debutul lent al bolii, predominarea limfocitelor în lichidului pleural , prezenţa BAAR în lichid, caracterul specific al modificărilor morfologice la biopsie (granulomul tuberculos). Lichidul se reabsorbe lent, formând depuneri pleurale mari, cu tendinţă spre închistare. În diagnosticul diferenţial un rol important îl are biopsia pleurei prin toracoscopie.

Diagnosticul diferenţial al pleureziei tuberculoase se efectuează cu: 1.pleurezia; 2.parapneumonică; 3.pleurezie neoplastică;4.boli colagenoase, transudatele în insuficienţa cardiacă, 5.ciroza ficatului, 6.sindromul nefrotic.

Pleurezia parapneumonică are un debut mai acut, fiind caracteristică tusea cu expectoraţii. Lichidul pleural este exudat cu neutrofiloză, fiind reabsorbit sub influenţa tratamentului nespecific fără a lăsa în urmă depuneri pleurale pronunţate. Contactul cu bolnavii de tuberculoză lipseşte.

Pleurezia neoplastică se dezvoltă mai frecvent după 40 ani. În afară de clinica pleureziei mai este prezentă şi clinica localizării primare a cancerului (mamar, pulmonar etc.). Lichidul pleural este adeseori hemoragic, conţine celule atipice, se acumulează foarte rapid după evacuare (fenomen de nesaturare). La examinare se depistează forma de bază a cancerului.

În bolile sistemului conjunctiv (colagenoze) lichidul pleural este situat bilateral, în cantităţi mici. Este prezentă clinica maladiei de bază, se apreciază celulele lupoice.

Lichidul acumulat în cavitatea pleurală **în insuficienţa cardiacă** se manifestă prin lipsa sindromului de intoxicaţie (febra, modificări în analiza sângelui), are anamneza bolnavului cardiac şi semne clinice de decompensare cardiacă.

Hidrotoraxul în **ciroza ficatului, sindromul nefrotic** este transudat, care însoţeşte clinica acestor boli.

9.2. TUBERCULOZA BRONHIILOR

Tuberculoza bronhiilor este o complicaţie a tuberculozei primare şi secundare. Tuberculoza bronhiilor izolată se întâlneşte foarte rar.

În cadrul tuberculozei primare , în patogenia tuberculozei bronhiilor infecţia pătrunde în bronhii pe cale limfogenă şi prin contact (per continuitatem) din ganglionii limfatici intratoracici peribronhiali sau prin microperforaţii cu pătrunderea maselor cazeoase în lumenul bronhiei. În tuberculoza secundară (infiltrativă, fibro-cavitară) sunt afectate mai frecvent bronhiile de dren, iar infecţia din caverne se răspândeşte intracanalicular. În acest caz procesul începe de la endobronşită. Calea hematogenă de răspândire a infecţiei se întâlneşte mai rar.

Tabloul clinic reflectă manifestările formei clinice de bază (primare sau secundare). Un semn clinic caracteristic pentru afectarea bronhiilor este tusea. La examinarea bronhologică se evidenţiază 3 forme clinice: 1.infiltrativă, 2.ulceroasă, 3.fistulară.

Spre deosebire de bronşitele nespecifice, cele tuberculoase sunt segmentare, iar cele nespecifice difuze. Deseori procesele specifice se ascund de procesele nespecifice, de acea după

un tratament antiinflamator general şi local va fi repetată bronhoscopia, care stabileşte o formă a tuberculozei bronhiilor.

Forma fistulară a tuberculozei bronhiilor este o complicaţie severă a tuberculozei ganglionilor limfatici intratoracici (pseudotumorală). În majoritatea cazurilor tuberculoza bronhiilor se complică cu stenoză, care contribuie la formarea atelectaziei segmentare sau lobare. Majoritatea cazurilor de tuberculoza a bronhiilor sunt bacilifere.

10. TUBERCULOZA EXTRARESPIRATORIE

Agentul patogen este *Micobacteria de tuberculoză*: tipul uman sau bovin, ultimul cu un rol important.

Calea de transmitere poate fi: aerogenă (directă, indirectă), alimentară sau cutanată prin contactul direct cu produsul patologic care conţine micobacterii de tuberculoză.

Incidenţa formelor extrarespiratorii de tuberculoză este raportată diferit în dependenţă de posibilităţile de diagnostic şi variază de la 7% pînă la 36%. Printre cele mai frecvente forme sunt: tuberculoza ganglionilor limfatici periferici (19 - 41%), tuberculoza uro-genitală (17-32%), tuberculoza osteo-articulară (19-26%), tuberculoza abdominală (8-15%), tuberculoza pielii (6-11%), tuberculoza oculară (5-16%), tuberculoza Sistemului Nervos (3-7%), mastită tuberculoasă (1,5-4,5%). Se poate de afirmat cu siguranţă, că în organismul omului nu există organ sau ţesut care nu poate fi afectat de *Micobacteria de tuberculoză*. Este diferită frecvenţa şi, indiscutabil, depistarea.

Patogeneza TB extrarespiratorie

Toate formele extrapulmonare de tuberculoză sunt patogenetic identice, fiind rezultatul diseminării limfohematogene. Ca rezultat are loc dispersiunea micobacteriilor in diferite organe şi ţesuturi. Însă, focarele susnumite hematogene nu se manifestă în majoritatea cazurilor, aflîndu-se în stare de latenţă. Aceste aşanumite „focare mute" pot fi depistate doar la examenul patoanatomic.

Poarta de pătrundere a *Micobacteriei de tuberculoză* sunt de cele mai multe ori căile respiratorii, de unde micobacteriile pătrund în ţesutul pulmonar. Astfel are loc formarea unui sau multiplelor focare de inflamaţie tuberculoasă în dependenţă de masivitatea infecţiei. În cazul unui focar limitat, radiologic nu se evidenţiază şi se poate manifesta doar clinic prin sindromul de intoxicaţie. Procesul dezvoltării focarelor decurge simultan cu diseminarea generală a micobacteriilor prin căile limfatică şi hematogenă. Rolul primordial în evoluţia procesului infecţios i se atribuie imunităţii organismului infectat.

Reacţia imunologică poate fi de caracter normoergic. Aceasta este cea mai tipică reacţie a macroorganismului infectat în urma pătrunderii micobacteriilor cu formarea granulomului specific şi dezvoltarea adenopatiei sau formarea complexului primar. Evoluînd mai frecvent prin forma alterativ-proliferativă, focarul din pulmoni (sau din alt organ primar infectat) se cicatrizează şi chiar se petrifică pe cînd în ganglionul limfatic regional cicatrizarea are loc mai lent şi incomplet. *Micobacteria de tuberculoză* se poate afla aici în stare neactivă pe parcursul multor ani, condiţionînd pozitivitatea probelor tuberculinice.

Reacţia imunobiologică numită hiperegică, reprezintă exprimarea sensibilităţii sporite a macroorganismului la infecţia tuberculoasă. Această stare se caracterizează prin manifestare exudativă a procesului tuberculos cu probe tuberculinice brusc pozitive. Anume în cazul hiperergiei este posibilă generalizarea infecţiei tuberculoase cu formarea focarelor în alte organe, dezvoltarea formei miliare a procesului.

Printre reacţiile imunologice ale organismului în tuberculoză se evidenţiază anergia

(hipergia). Aceasta se exprimă prin lipsa totală sau exprimare minimală a probelor tuberculinice şi mărturiseşte despre nereceptivitatea organismului la infecţia tuberculoasă (macroorganism intact). În acest caz pătrunderea *Micobacteriei de tuberculoză* nu provoacă dezvoltarea procesului specific. Totodată, anergia poate fi rezultatul unei intoxicaţii grave cu inhibarea răspunsului imun.

Mai rar, poarta de pătrundere a *Micobacteriei de tuberculoză*, poate fi: mucoasa tractului digestiv, mucoasa organelor genitale, mucoasa migdalelor palatine şi pielea, cu condiţia lezării integrităţii. Infectarea prin mucose poate avea loc fără formarea focarelor de inflamaţie la locul de pătrundere, şi atunci boala poate fi recunoscută doar prin depistarea multiplelor focare, formate în rezultatul diseminării limfohematogene.

10.1. TUBERCULOZA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Tuberculoza sistemului nervos central este responsabilă pentru aproximativ 5% dintre cazurile de tuberculoză extrarespiratorie. Este întâlnită cel mai frecvent la copiii mici, dar apare şi la adulţi, mai ales la cei infectaţi cu HIV. Include: meningita tuberculoasă; tuberculomul meningeal; abcesul tuberculos al creierului; meningo-encefalită tuberculoasă; polinevrita tuberculoasă; tuberculomul creierului; tuberculoza măduvei spinării; tuberculoza sistemului nervos fără precizare.

Meningita bazală: astenie rebelă, cefalee, greţuri, vome, febră 38-39°C, dureri retroauriculare, semne meningiene, paralizii ai nervilor cranieni II, III, VI, VII.

Meningoencefalita: dereglări ale conştiinţei, somnolenţă, confuzie, delir, stupoare, comă, crize convulsive, paralizii ale nervilor cranieni oculomotori şi bulbari, paraplegie flască cu prezenţa semnului Babinski, tulburări sfincteriene, semne meningiene.

Encefalomielita: dereglări ale conştiinţei, paralizii a nervilor cranieni (II, III, VI, VII), paraplegie flască sau spastică, prezenţa reflexelor de automatism medular, tulburări sfincteriene, escare.

Mielita: dureri sub formă de "centură", paralizie flască cu prezenţa semnului Babinski, paraplegie spastică, reflexe de automatism medular, tulburări sfincteriene masive, profunde, modificări lichidiene caracteristice, hiperproteinoraxie, hipoglicorahie.

Tuberculomul cerebral. Se manifestă prin semne neurologice de focar.

MENINGITA TUBERCULOASĂ

Cel mai frecvent se înregistrează meningita tuberculoasă. Meningita tuberculoasă apare ca urmare a diseminării hematogene a bolii pulmonare primare sau postprimare, sau datorită rupturii unui tubercul subependimar în spaţiul subarhanoidian. Localizari tuberculoase extrameningeiene se asociaza la 2/3 din pacienti.

Multe simptoame, semne şi sechele ale meningitei tuberculoase sunt rezultatul reacţiei inflamatorii mediate imunologic al infecţiei. Dezvoltarea meningitei tuberculoase este un proces în 2 etape. Bacilii de *M.tuberculosis* pătrund în gazdă prin inhalarea picăturilor, punctul iniţial fiind macrofagii alveolari. Infecţia localizată se răspîndeşte în intereorul plămîmilor, cu diseminare în nodulii limfatici regionali, provocînd complexul primar. În timpul acestui stadiu este prezentă o bacteremie tranzitorie, dar semnificativă, care poate disemina bacilii în alte organe ale corpului. La aceia ce dezvoltă meningita tuberculoasă, bacilii diseminaţi în meninge sau parenchimul cerebral, provocînd formarea focarelor subependimale lezionale metastatice cazeoase mici. Ele au fost numite focarele Rich, conform studiilor patologice ale lui Rich şi McCordick.

A doua etapă în dezvoltarea meningitei tuberculoase este creşterea numărului şi dimensiunilor focarelor Rich, care se rup şi îşi revarsă conţinutul în spaţiul subarahnoid, cauzînd meningita. Acele focare, localizate în profunzimea creerului sau măduvei spinării sunt cauza tuberculoamelor şi abceselor. Abcesul se poate erupe în cavitatea ventriculului, pe cînd focarul Rich nu.

Exudatul dens gelatinos infiltrează vasele sangvine corticale şi meningeale, producînd inflamaţie, obstrucţie sau infarct. Meningita bazală produce frecvent disfuncţia nervilor cranieni III, VI, VII conducînd la hidrocefalee obstructivă datorată obstrucţiei cisternelor bazale. Patologia neurologică este produsa de 3 procese generale: formarea aderenţelor, vasculită obliterantă şi encefalită sau mielită.

Debutul meningitei este precedat de un **prodrom**, durînd de la 1 săptămînă pînă la 1 lună, perioada în care bolnavul acuzeă cefalee şi o serie de tulburări digestive, printre care inapetenţa cu pierdere ponderală, vărsături şi constipaţie, cunoscute sub denumirea de trepiedul simptomatic al lui Huttinel. Concomitent se dezvoltă şi o serie de tulburări neurologice, printre care hiperestezia cutanată şi musculară, rigiditatea de contractură a musculaturii scheletale. Febra poate fi prezentă de la bun început, alteori se instalează lent.

Perioada de stare e caracterizată prin exacerbarea semnelor de pînă atunci, cărora li se adaugă o serie de sindroame neurologice de focar. Cefaleea persistă avînd un sediu fronto-occipital şi particularitatea a nu ceda la analgetice. Constipaţia e la fel de constantă şi rezistă oricărui purgativ sau laxativ.Voma survine brusc şi adesea nu e precedată de greaţă (originea centrală). Se mai pune în evidenţă o serie de tulburări neurologice, printre care: durerile musculare, localizate mai ales la membre şi la abdomen, hiperestezia dureroSă cutanată, fotofobia, hiperosmia şi hiperacuzia. În perioada de stare, la sindromul de iritaţie meningeană, care poate fi incomplet sau slab exprimat se adaugă semne de afectare a nervilor oculomotori (ptoză palpebrală, strabism etc.)

Se pot constata diferite sindroame de focar, cum ar fi convulsii de tip jacksonian, paralizii radiculare, monoplegii, hemiplegii, diplegii, paralizii ale nervilor cranieni, tulburări sfincteriene, tulburări vegetative, caracterizate prin dermografism, hipersecreţie sudoripară şi sebacee, eriteme pasagere, anisocorie, rigiditate pupilară, tulburări de acomodare etc. Ele se datoresc, în parte hipertensiunii intracraniene şi în parte, expansiunii locale a procesului tuberculos. Hidrocefalia este frecventă.

Starea generala se agraveaza treptat, bolnavul devine confuz si intra in coma cam dupa 15 zile de la debut. Moartea se produce intotdeauna in boala netratata in a 20-a sau a 21-a zi de la debut.

Examenul obiectiv. Bolnavul stă culcat într-o poziţie forţată şi nu se mişcă, iar mişcările pasive îi produc dureri. Contracturile musculare, inegale ca intensitate, la nivelul diferitelor grupe musculare, menţin bolnavul cu capul în extensie, cu abdomenul excavat şi coapsele flectate în decubit lateral, imitînd figura cocoşului de puşcă. Simptomele meningeale sunt pozitive: semnul de rigiditate a cefei, semnul lui Kernig, semnul lui Brudzinski. Sensibilitatea tactilă, termică şi dureroasă sînt uniform exagerate. Reflexele cutanate sînt uşor exagerate, cele tendinoase uneori diminuate, suferind ulterior modificări corespunzătoare suferinţei căilor piramidale.

Tabloul clinic este completat de modificările LCR sugestive meningitei tuberculoase.

LCR se recoltează prin puncţie subdurală, în scopul precizării diagnosticului de meningită tuberculoasă. Aspectul caracteristic al LCR permite diagnosticul, în asociere cu examinarile radiologice, CT sau rezonanta magnetică. Lichidul cefalorahidian este clar sau opalescent, hipertensiv. In general, examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) relevă un număr mare de leucocite (de obicei cu predominanţa limfocitelor dar frecvent cu o predominanţă a neutrofilelor în faza iniţială, în număr de zeci, sute), o concentraţie a proteinelor de 1-8 g/l (100-800 mg/dl), o concentraţie scăzută a glucozei şi clorurilor, care scad în dinamică în absenţa tratamentului specific; totuşi, oricare dintre aceşti parametri se poate încadra în limitele normale. Reacţia Pandy (cu acid fenic) este pozitivă. Lăsat în eprubetă la temperatura camerei, LCR face văl din care se poate evidenţia bacilul Koch în bacterioscopia directă. BAAR sunt vizualizaţi pe frotiul direct efectuat din sedimentul LCR în doar 20% din cazuri, dar puncţiile lombare repetate cresc frecvenţa identificării. Culturile din LCR sunt diagnostice în până la 80% din cazuri.

Tabela 10.1

Caracteristica lichidului cefalorahidian

Indicator	Norma	Meningita tuberculoasă	Meningitele virale	Meningitele bacteriale
Presiunea	100 - 200 mm	Crescută	Crescută	Crescută
Transparenţa	Transparent	Transparent sau opalescent	Transparent	Tulbur
Citoza	4-10 celule/ml, <1 an - 10 -15	Pînă la 100-600	400-600 şi mai mult	Sute, mii
Compoziţia celulară	Limfocite	Limfocite 60-80 %, neitrofile, sanarea peste 4 luni	Limfocite 90-100%, sanarea peste peste 10-26 zile	Neitrofile 90-100%, sanarea peste 15-30 zile
Conţinut de glucosă	2,50-3,83 mmol/l	Scăzută	Norma	Scăzută
Conţinut de clor	120 mgecv/l	Scăzută	Norma	Scăzută
Proteine	Pînă la 0,2-0,4 g/l	Crescute de 3-5 ori şi mai mult	Norma sau uşor crescute	Crescute de 2-3 ori
Reacţia Pandy	0	+++	0 - +	+++
Pelicula de fibrină	Nu-i	Deseori	Uneori	Uneori
MBT	Nu se depistează	Se depistează la o parte de bolnavi	Nui	Nu-i

Examenul fundului de ochi: stază papilară, edem papilar şi atrofie optică, iar în formele miliare, granulaţii coroidiene de acelaşi tip.

Tabloul radiologic variabil: normal; imagine miliară; aspectul leziunii primare.

CT cerebral este normal sau hiperdensitate la baza craniului (postcontrast), hidrocefalie, infarct cerebral.

IDR la PPD este anergie negativă (se pozitivează in cursul tratamentului = argument diagnosticului retrospectiv).

Analiza sputei sau lavajul bronhioloalveolar la BAAR deseori negativ la microscopia directă (dar pozitiv uneori la cultură).

Diagnosticul diferenţial al meningitei tuberculoase clasice se face cu meningitele netuberculoase cu lichid clar: meningita virotică limfocitară, meningita parotiditei epidemice, meningită hepatică, meningita gripală, meningita rujeolică, meningita postvaccinală etc. În toate cazurile menţionate, examenul de lichid confirmă sau infirmă diagnosticul.

Prognosticul este determinat de vârsta, durata infecţiei si de constituirea simptomelor neurologice de focar. Dacă nu este recunoscută, meningita tuberculoasă este întotdeauna fatală. Evolutia este letala mai ales la batrâni (60%) si copiii sub 5 ani (20%), sau în infectii mai vechi de 2 luni de zile.

Instituirea tratmentului se face rapid chiar daca intr-un numar de cazuri diagnosticul este infirmat ulterior (in special la cei HIV +). Nu se asteapta confirmarea diagnostică (cultura sau PCR). In formele grave de tuberculoza contextul epidemiologic este esential.

10.2. TUBERCULOZA GANGLIONILOR LIMFATICI PERIFERICI

Este una dintre cele mai frecvente forme de manifestare a tuberculozei extrapulmonare. Tuberculoza ganglionară debutează cu o tumefiere nedureroasă a ganglionilor limfatici, cel mai frecvent în regiunea cervicală şi supraclaviculară. Afectarea poate fi atît bilaterală simetrică cît

şi unilaterală axilară sau inghinală. Deosebim 3 faze: infiltrativă, indurativă, de cazeificare cu necroză şi excavare. Faza infiltrativă se caracterizează prin infiltraţie inflamatorie în ganglionii limfatici, manifestându-se prin tumefierea lor fără reacţie perifocală pronunţată şi simptoame de intoxicaţie; faza de cazeificare este însoţită de dureri în ganglionii limfatici, reacţie perifocală, intoxicaţie; faza necrotizării cu excavare se manifestă prin dureri în ganglionii limfatici la palpare, se identifică un conglomerat cu fluctuaţie, intoxicaţie pronunţată, formarea fistulelor Involuţia poate fi în fibrotizare sau calcificare.

Tuberculoza ganglionară este frecventă mai ales printe HIV infectaţi şi afectarea pulmonară poare fi prezentă sau absentă la aceşti pacienţi.

Diagnosticul se stabileşte prin puncţie aspirativă sau biopsie chirurgicală. BAAR sunt depistaţi în pînă la 50% cazuri, culturile fiind pozitive în 70-80 % din cazuri, iar examenul histologic indică leziuni granulomatoase. La pacienţii HIV infectaţi de obicei nu se evidenţiază granuloame.Diagnosticul diferenţial include neoplazii, limfoame şi carcinoame metastatice.

10.3. TUBERCULOZA URO-GENITALĂ

Tuberculoza renală

În rezultatul diseminării limfohematogene primare sau secundare are loc formarea focarelor în cortexul renal. Mai frecvent procesul este unilateral şi doar în 30% din cazuri are loc afectarea ambilor rinichi. Intervalul de timp de la momentul pătrunderii infecţiei pînă la manifestarea clinică este în jur de 8 ani.

Focarele primare de inflamaţie tuberculoase de dimensiuni diferite sunt reprezentate de sectoare de necroză cazeoasă, înconjurate de granulaţii specifice, care conţin celule epitelioide, gigante şi limfoide. Ulterior focarele confluiază şi procesul trece de pe cortex pe stratul medular apoi pe peretele bazinetului răspîndindu-se pe ureter pînă la vezca urinară. Distrucţia sistemului calicular duce necroză cazeoasă a ţesutului renal cu formarea cavernelor.

Fazele tuberculozei renale:

I – infiltrativă, nedistructivă

II – distrucţie iniţială – papilită şi caverne solitare cu diametru de pînă la 1 cm

III – distrucţie limitată (afectarea unui segment renal)

IV – distrucţie totală sau subtotală (tuberculoză policavernoasă cu formarea hidronefrozei sau pionefrozei).

Tabloul clinic depinde de faza procesului. În fazele iniţiale frecvent este tablou asimptomatic, iar în procesele distructive – dureri surde în regiunea lombară şi semne de intoxicaţie cronică. În cazurile de răspîndire a procesului – semne clinice de cistită cu dizurie, care nu se supune tratamentului antibacterial nespecific. Dacă bolnavul este depistat tardiv se poate dezvolta „rinici retatinat". O atenţie deosebită necesită macro- şi microhematuria, care poate fi un semn precoce al tuberculozei renale. Tuberculoza renală poate evalua clinic în formă de „măşti": pielonefrită cronică, cistită cronică, hidronefroză, tumori.

Diagnosticul se începe cu datele anamnestice. Un rol important în diagnostic îl are palpaţia. ½ din bărbaţii cu tuberculoza prostatei au tuberculoză renală. Examenul radiologic determină topografia şi extinderea procesului. Diagnosticul ultrasonor şi Tomografia compiuterizată constată starea morfologică a rinichilor. Rolul primordial în diagnosticare îi revine examenului bacteriologic. Culturile efectuate din trei probe matinale de urină furnizează diagnostic pozitiv în 90% din cazuri.

Tuberculoza genitală este diagnosticată mai frecvent la femei decît la bărbaţi. La femei se afectează tromlele uterine şi endometrul şi poate induce infertilitate, dureri pelviene şi tulburări menstruale. Pentru diagnostic este necesară biopsia sau efectuarea culturilor din probe obţinute

prin dilatare şi chiuretaj. La bărbaţi tuberculoza afectează preferenţial epididimul, producînd o formaţiune tumorală uşor dureroasă, care poate drena spre exterior printr-un traiect fistulos. Mai pot apărea orhita sau prostatita.

10.4. TUBERCULOZA OSTEO-ARTICULARĂ

Inflamaţia porneşte de la măduva osoasă, în locul de implantare a infecţiei tuberculoase cu formarea granulomului tuberculos şi dezvoltarea ostitei primare sau osteomielitei tuberculoase. Ulterior se produce necroza cazeoasă a granuloamelor tuberculoase şi formarea de noi focare în jur. Conglomeratele se supun necrozei cu formarea în jur a granulaţiilor, care de asemenea se necrotizează. Sectoarele de os necrotizate se separă de ţesutul osos adiacent, astfel se formeazo secvestrul tuberculos. Localizarea este preponderent metaepifizară. În evoluţia tuberculozei osoase se diszing trei faze:

I – preartritică (distrucţie localizată în epifiză)

II – artritică (trecerea inflamaţiei în articulaţie)

III – postartritică (faza de sechele, după suportarea osteomielitei).

Cele mai frecvente forme ale tuberculozei osteo-articulare sunt: tuberculoza coloanei vertebrale (spondilita tuberculoasă), tuberculoza articulaţiei coxo-femurale (coxita tuberculoasă), tuberculoza articulaţiei genunchiului (gonita tuberculoasă).

Tuberculoza vertebrală (morbul Pott sau spondilita tuberculoasă) implică frecvent doi sau mai mulţi corpi vertebrali adiacenţi la copii localizarea este mai frecventă la nivelul vertebrelor toracice superioare, pe cînd la adulţi se afectează mai frecvent vertebrele toracice inferioare şi cele lombare superioare. Leziunea porneşte de la unghiul anterosuperior sau inferior al corpului vertebral, cuprinde corpul vertebral adiacent, distrugînd şi discul intervertebral. În fazele avansate ale bolii colapsul corpilor vertebrali determină apariţia cifozei (ghibus). Se mai poate constitui un abces paravertebral „rece". La nivelul coloanei vertebrale superioare abcesul poate fuziona pînă la nivelul peretelui toracic, fiind perceput ca o tumoare, iar la nivelul coloanei vertebrale inferioare poate ajunge la ligamentele inghinale sau se poate percepta ca un abces de psoas. Tomografia Compiuterizată sau rRezonanţa Magnetică Nucleară relevă leziunea caracteristică şi sugerează etiologia acesteia. Puncţia aspirativă a abcesului sau biopsia osoasă confirmă etiologia tuberculoasă, deoarece culturile sunt de obicei pozitive şi modificările histologice sunt foarte caracteristice.

O complicaţie fatală a morbului Pott este paraplegia, ce se datorează unui abces sau unei leziuni care comprimă măduva. Parapareza datorată unui abces mare este o urgenţă medicală şi necesită drenarea abcesului.

Tuberculoza articulaţiei coxo-femurale cauzează durere şi şchiopătare. Tuberculoza genunchiului produce durere şi tumefierea articulaţiei, şi uneori urmează după un traumatism. Fără tratament procesul osteo-articular poate aduce la distrucţie totală cu anchilozare ulterior.

10.5. TUBERCULOZA ABDOMINALĂ

Tuberculoza abdominală reprezintă afectarea specifică a tractului gastrointestinal, peritoneului, ganglionilor limfatici mezenteriali şi retroperitoneali. Printre formele de tuberculoză extrapulmonară această formă ocupă un loc deosebit, din considerentele tabloului clinic polimorf, lipsa semnelor patognomice şi criteriilor definite de diagnostic. Pătrunderea infecţiei poate fi secundară (70%)- prin diseminare limfohematogenă din alte organe, deseori din pulmoni. Rareori afectarea este primară, prin calea alimentară, prin ingestie de lapte de la vaci sau capre afectate de tuberculoză bovină.

De regulă evoluiază clinic sub formă de diverse „măşti". Deseori clinic este simulată boala Crohn. Semnele clinice mai caracteristice sunt: durerea abdominală (uneori similară celei asociate cu apendicita, provocînd tabloul abdomenului acut), diarea, ocluzia intestinală, hematochezia şi palparea unei formaţiuni abdominale – la debut. Ulterior se manifestă prin febră îndelungată, scădere ponderală, transpiraţii nocturne, fistule anale- în tuberculoza rectală.

Afectarea izolată a organelor abdominale se întîlneşte rar, mai frecvent se implică în proces cîteva structuri anatomice. Cel mai frecvent se afectează ganglionilor limfatici mezenteriali. Este recunoscută clasificarea mezadenitei tuberculoase care deosebeşte următoarele forme: cazeoasă, fibro-productivă şi indurativă. În diferenţierea formelor clinice ale tuberculozei intestinale se deosebesc următoarele: asimptomatică, diareică, alergică, dispeptică şi intoxicaţie generală. Este recunoscută clasificarea generală a tuberculozei peritoneului care include formele: granulomatoasă, exudativă, confluientă, exudativ-confluientă şi necrotico-cazeoasă.

Diagnosticul se confirmă prin biopsie chirurgicală şi examen histologic (laparoscopie, laparotomie).

10.6. TUBERCULOZA PIELII

Tuberculoza pielii este o formă de TB extrapulmonară mai rar întîlnită. Pătrunderea infecţiei este de regulă secundară- prin diseminare limfohematogenă din alte organe, de cele mai deseori din pulmoni. Rareori afectarea este primară, deoarece pielea este un organ destl de rezistent la infecţia tuberculoasă. Dezvoltarea tuberculozei cutanate este influienţată de un şir de factori: dereglări ale sistemului vegetativ, tulburări neuro-endocrine, perturbări de metabolism.

Se deosebesc următoarele forme clinico-morfologice:

1. *Tuberculoza cutanată colicvativă (scrofuloderma)* – se caracterizează prin formarea de noduli cu tendinţă spre confluiere şi rămolire, cu evoluţie cronică.
2. *Tuberculoza cutanată indurativă (eritema Bazin)* - se caracterizează prin formarea de noduli duri, puţin dureroşi localizaţi preponderent pe gambe.
3. *Tuberculoza cutanată papulo-necrotică* -se caracterizează prin formarea de erupţii în formă de noduli mici localizaţi preponderent pe părţile extesorii ale membrelor superioare şi inferioare. Aceşti noduli se deosebesc prin necrotizare ulterioară centrală, care după cicatrizare fornează cicatrice „ştanţate".
4. *Tuberculoza cutanată lichenoică-* se caracterizează prin formarea de formaţiuni mici plate sau conice, folicular distribuite, de consistenţă moale, de culoare galben-roşu, acoperite cu o crustă fină. Localizările preponderente sunt părţile laterale ale trunchiului şi mai rarpe coapse.
5. *Tuberculoza cutanată- lupus vulgaris-* este cea mai frecvent întîlnită formă (50-75%) se caracterizează prin formarea de tuberculi lupoşi de consistenţă moale, de culoare roşu-cafenie, care se dezvoltă timp îndelungat, ani în şir. Se deosebesc două forme: ulceroasă şi plană.
6. *Tuberculoza cutanată varicosă-* se caracterizează prin formarea de formaţiuni mici varicose. Se întîlneşte foarte rar.
7. *Tuberculoza cutanată miliară-ulceroasă-* se caracterizează prin formaţiuni mici, care se necrotizează repede şi au o localizare specifică: perioral, perianal.

Diagnosticul se confirmă prin examen histologic.

10.7. TUBERCULOZA OCULARĂ

Tuberculoza oculară reprezintă o formă gravă a patologiei oculare, care se caracterizează prin evoluţie persistentă şi de regulă prin urmări grave cu scăderea ireversibilă a vederii. Chiar un tratament complet şi adecvat nu ameliorează scăderea acuităţii vizuale.

Deaceea depistarea precoce în aceste cazuri este foarte importantă.

Se deosebesc următoarele aspecte patogenetice ale atingerii oculare:

1. afectarea oculară tuberculoasă-alergică, cu afectarea tipică a membranelor oculare şi corneei (cheratoconjunctivita flictenulară). Procesul este de regulă bilateral şi frecvent recidivant;
2. tuberculoza oculară metastatică, prin diseminare din alte organe şi ţesuturi. Această formă de boală poate apărea în diferite perioade de dezvoltare ale infecţiei tuberculoase, sau chiar la persoane sănătoase care s-au tratat cîndva de TB pulmonară (uveita, iridociclita, hidroretinita).

Diagnosticul TB oculare prezintă unele dificultăţi, îndeosebi determinarea activităţii procesului şi necesită investigaţii complexe. Este primită schema de investigaţie în caz de suspecţie a TB oculare:

1. anamneza detaliată (contact cu bolnav de TB pulmonară, suportarea TB pulmonare);
2. examinarea radiologică şi CT pentru depistarea sechelelor posttuberculoase sau TB pulmonară boală;
3. examinarea bronhoscopică a arborelui bronşic;
4. examinarea ganglionilor limfatici periferici:
5. examinarea altor sisteme la necesitate cu consultul specialiştilor;
6. excluderea altor maladii şi infecţii cronice: sifilis, toxoplasmosă, bruceloză, reumatism, sarcoidoza, infecţii virale (prin reacţia Biurne, proba reumatică, PCR, reacţia Vasserman).

Tratamentul este efectuat sub supravegerea riguroasă a ftiziooftalmologului, fiind complex: general şi local, patogenetic şi simptomatic.

10.8. TUBERCULOZA PERICARDIACĂ

Tuberculoza pericardică se dezvoltă în urma progresiunii directe a unui focar primar sau reactivării unui focar latent sau rupturii unui ganglion limfatic adiacent. Acum această formă apare frecvent la pacienţii HIV infectaţi. Debutul poate fi subacut, deşi e posibil şi un debut acut cu febră, durere retrosternală surdă şi frecătură pericardică. În multe cazuri se acumulează revărsat pericardiac de caracter exudativ, cu predominarea mononuclearelor. Frecvent revărsatul este hemoragic. În 30% din cazuri în lichid se relebă BAAR, iar biopsia are semnificaţie diagnostică superioară. Chiar tratată pericardita tuberculoasă este fatală, deoarece se dezvoltă pericardită cronică constructivă.

Luînd în consideraţie rolul important al tipului bovin de micobacterii în dezvoltarea tuberculozei extrarespiratorii, este stringent necesar de a fi cunoscută situaţia epizootică a tuberculozei la animale în teritoriu.

11. TRATAMENTUL TUBERCULOZEI

Vindecarea spontană a tuberculozei nu depăşeşte 20%. Până la apariţia terapiei pentru tratamentul tuberculozei erau utilizaţi diferiţi factori naturali pentru ridicarea rezistenţei organismului faţă de micobacterii. Astfel, în Germania (a. 1856) a fost fondat primul sanatoriu cu aplicarea curei igieno-dietetice bazate pe o triadă de factori naturali: repaos la pat, alimentaţie consistentă, aeraţie permanentă. Astfel de sanatorii au fost fondate şi în alte ţări (pe litoralele mărilor, în munţi). În anul 1892, în Italia, savantul Forlanini a introdus în tratamentul bolnavilor de tuberculoză colapsoterapia (pneumotoraxul şi pneumoperitoneumul artificial). Mecanismul acţiunii colapsoterapiei este următoarea: colabarea plămânului cu limitarea lui în actul de

respirație (repaosul organului afectat); limfo și hemostaza cu micșorarea răspândirii infecției; acțiunea reflectorie asupra baro- și hemoreceptorilor. Colapsoterapia a contribuit la vindecarea unui număr mare de bolnavi în perioada antimedicamentoasă. Cu apariția formelor rezistente de tuberculoză această metodă trebuie reintrodusă în tratament. terapia care a început sa fie aplicată în a.1943 cu descoperirea streptomicinei de către S.Waksman, a fost dezvoltată cu introducerea în anii 50 a v.XX a izoniazidei și PAS, apoi rifampicinei, etc.

Scopurile tratamentului:

- vindecarea cazului,
- reducerea riscului de recidive,
- prevenirea deceselor,
- prevenirea complicațiilor,
- stoparea transmiterii bolii.

Principiile care se impun pentru creșterea eficienței terapiei și prevenirea instalării rezistenței:

- terapie standardizată,
- etapizată (regimuri bifazice): faza de atac (inițială sau intensivă) și faza de continuare,
- asocierea medicamentelor tuberculostatice,
- regularitatea și continuitatea administrării,
- individualizarea terapiei.

Regimul bolnavului de tuberculoză:

✓ I – regim de pat (pentru formele grave de tuberculoză și complicații – hemoragie pulmonară, pneumotorax spontan).

✓ II – regim limitat – pentru formele evolutive de tuberculoză cu stări satisfăcătoare ale organismului.

✓ III – regim general – pentru perioade de stabilizare a procesului.

Dieta bolnavului de tuberculoză – masa N 11 (regim dietetic consistent) – diversă, bogată în proteine și vitamine.

11.1. PREPARATELE ANTITUBERCULOASE

Clasificarea preparatelor antituberculoase

- **Preparatele antituberculoase de linia I:**
  - perorale (H, R, Z, E)
  - injectabile (S)
- **Preparatele antituberculoase de linia II:**
  - injectabile (Km, Cm, Am)
  - fluorochinolone (Cfx, Ofx, Lfx, Mfx, Gfx)
  - altele (Eto, Pto, Cs, PAS, Th)
- **Preparatele antituberculoase de linia III:** Amx/Clv, Cfz, Clr

Medicamentele de primă linie au următoarele proprietăți importante:

- majoritatea lor au acțiune bactericidă,
- capacitatea de sterilizare,
- capacitatea de a preveni instalarea rezistenței.

Izoniazida și rifampicina sunt active pentru toate populațiile de *M.tuberculosis* sensibile și au cea mai puternică capacitate bactericidă.

Pirazinamida este activă doar în mediul acid.

Streptomicina acţionează asupra *M.tuberculosis* în faza de multiplicare rapidă. Etambutolul se utilizează în asociere cu alte medicamente antituberculoase pentru prevenirea tulpinilor rezistente.

Conform „Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, WHO, Geneva ,2006” preparatele utilizate în tratamentul TB se clasifică în următoarele grupe:

Tabelul 10.1

Clasificarea alternativă a preparatelor antituberculoase

Grupa	Descrierea	Preparate	Abrevieri
1	Preparate antituberculoase de linia I administrate per os	Izoniazida Rifampicina Etambutol Pirazinamida	H R E Z
2	Preparate antituberculoase injectabile	Streptomicina Kanamicina Amikacina Capreomicina Vomicina	S Km Am Cm Vm
3	Fluorochinolone	Ciprofloxacină Ofloxacină Levofloxacină Moxifloxacină Gatifloxacină	Cfx Ofx Lfx Mfx Gfx
4	Preparate antituberculoase de linia II administrate per os	Ethionamida Prothionamidă Cicloserina Terizolidon PAS Tiacetazona	Eto Pto Cs Trd PAS Th
5	Preparate cu eficacitate antituberculoasă necunoscută (utilizarea lor nu este recomandată de OMS)	Clofazimină Amoxicilina-clavulanat Claritromicină Linezolid	Cfz Amx/Clv Clr Lzd

H şi R reprezintă medicamentele majore prezentate în toate regimurile moderne de terapie antituberculoasă, iar Z ,E şi S sunt medicamente de asociere (parteneri) destinate intensificării acţiunii primelor şi prevenirii rezistenţei secundare.

✓ ***Izoniazida – H*** (hidrazida acidului izonicotinic) are o acţiune bactericidă asupra germenilor extracelulari aflaţi în curs de replicare şi o acţiune foarte mică asupra celor dormanţi (intracelulari).

H inhibă sinteza acidului micolic din peretele microbian, interferează sinteze ADN, micşorează posibilitatea de mutaţie a microbilor şi formarea rezistenţei.

Difuzează uşor în ţesuturile şi fluidele organismului (exudate ale seroaselor, LCR, leziuni necrotic – cazeoase). Se administrează oral în pastile 5 mg/kg zilnic şi 10 mg/kg – de 3 ori pe săptămînă (intermitent), în soluţie 10% - i/muscular, intravenos.

Efecte adverse: toxice, alergice şi mixte.

Toxice: hepatotoxic, neurologic (nevrită periferică cu parastezii ale extremităţilor inferioare), spasmarea vaselor coronariene (dureri în regiunea cordului), tahicardie, spasmarea vaselor craniene (chefalee), artralgii, ginecomastie. Contribuie la hipovitaminoza B(6), de aceea se indică profilactic 10 mg/zi piridoxină. Reacţii alergice – erupţii cutanate.

✓ ***Rifampicina (R)*** - antibiotic de spectru larg asupra bacteriilor GRAM – negative. Are acţiune bactericidă extra şi intracelulară.

Blochează sinteza proteică. Formează un complex stabil cu AD ARN surmenând transcripţia mesajului genetic. Difuzează bine în toate lichidele şi ţesuturile organismului inclusiv LCR. R este metabolizată enzimatic în ficat. Eliminarea biliar – fecală este masivă sub formă de metaboliţi. Metabolitul este parţial reabsorbit din intestin (ciclu entero-hepatic). Doza zilnică şi intermitentă este de 10 mg/kg. Fenomenele toxice sunt – hepatita, bloc hepato-renal, anemia hemolitică.

✓ ***Pirazinamida (Z)*** - este un preparat cu acţiune bactericidă. Acţionează preponderent intracelular în mediul acid al fagolisomilor PH < 5,0), pătrunde bine în masele cazeoase în părţile periferice ale inflamaţiei specifice. Se administrează oral în doze 25 mg/kg zilnic şi 35 mg/kg intermitent. Fenomenele adverse – hepatita, artralgii, guta.

✓ ***Etambutolul (E)*** - preparat cu efect bacteriostatic. Eficacitatea terapeutică este mai joasă ca la celelalte preparate, însă în combinaţie cu ele scade posibilitatea dezvoltării rezistenţei. Doza zilnică este de 15 mg/kg, iar intermitentă -30 mg/kg. Toxicitatea sa oculară (nevrite retrobulbare manifestate prin acuitate vizuală scăzută, scotoame centrale, discromatopsie şi îngustarea câmpurilor vizuale periferice) este reversibilă la întreruperea tratamentului.

✓ ***Streptomicina (S)*** - aminoglucozid cu acţiune bacteriostatică. Acţionează exclusiv extracelular, nu traversează membranele biologice. Mecanismul de acţiune constă în inhibarea sintezei proteice. Doza zilnică şi intermitentă este de 15 mg/kg. Reacţiile adverse toxice sunt: afectarea nervului vestibular (cefalee, greaţă, vomă, ameţeli, tulburari de echilibru) urmate de zgomot în urechi, surditate, polineurezii, nefrotoxicitate. Reacţii alergice (erupţii cutanate, laringospasm sau chiar şoc anafilactic).

Tabela10.2

Dozele terapeutice ale medicamentelor antituberculoase:

Principalele medicamente antituberculoase	Mecanismul de acţiune	Forma medicamentoasă		Dozele recomandate, mg/kg	
		Tip	Doza	Administrare zilnică	Administrare intermitentă (3 / 7)
Izoniazida (H)	Bactericid	Comprimate	100mg, 300mg;	5 mg/kg (300mg/zi)	10 mg/kg (600mg/zi)
Rifampicina (R)	Bactericid	Comprimate sau capsule	150mg, 300mg;	10 mg/kg (600mg/zi)	10 mg/kg (600mg/zi)
Pirazinamida (Z)	Bactericid	Comprimate	500mg	25 mg/kg (1,5g/zi)	35 mg/kg (2,0g)
Streptomicina (S)	Bactericid	Pulbere p.injecţii, în flacoane	1g	15 mg/kg (1,0g)*	15 mg/kg (1,0g)*
Etambutol (E)	Bacteriostatic	Comprimate	100mg, 400mg;	15 mg/kg (1,2g)*	30 mg/kg (1,6mg)*

Notă: * - ***doza se reduce la 75% la bătrâni şi la bolnavii renali.***

- Doza depinde de masa corporală a pacientului;
- Pirazinamida şi Streptomicina sunt contraindicate gravidelor;
- Etambutolul (E) nu se recomandă copiilor mici, la care este dificil examenul acuităţii vizuale.

Totuşi E trebuie indicat copiilor în cazurile ,când M. tuberculosis este sensibilă la E, dar rezistentă la alte preparate.

•

Preparatele din grupa II (B), de rezervă.

Sunt indicate în caz de rezistenţă a micobacteriilor faţă de preparatele din grupa I sau în caz de intoleranţă. Fenomenele adverse sunt mai pronunţate decît la preparatele din grupa I.

Aminoglicoside şi polipeptide: Streptomicina, Kanamicina, Amikacina, Viomicina, Capreomicina. Au efect bactericid, inhibă sinteza proteinelor prin disfuncţii la nivel ribozomal. Reacţii adverse: nefrotoxicitate, tulburări vestibulare şi/auditive, toxicitate fetală.

Tioamide: Ethionamida, Prothionamida. Au efect bactericid. Reacţii adverse preponderent digestive.

Fluorochinolone: Ofloxacină, Ciprofloxacină, Levofloxacină, Moxifloxacină, Gatifloxacină, Sparfloxacină. Au efect bactericid, inhibă ADN-giraza bacteriană. Reacţii adverse preponderent digestive.

Cicloserina – antibiotic cu spectru larg, are efect bacteriostatic, inferferă cu sinteza proteoglicanilor din peretele celular. Reacţii adverse: toxicitate SNC, hepatită.

Acidul para-aminosalicilic (PAS) – bacteriostatic, inhibă creşterea prin metaboliţi esenţiali analogi („antagonism competitiv"). Reacţii adverse: disfuncţie hepatică, disconfort digestiv.

Clofazimina – bacteriostatic, inhibă transcripţia ADN micobacterian. Reacţii adverse preponderent din partea sistemului digestiv.

Claritromicina – bactericid, derivat semisintetic al eritromicinei. Reacţii adverse preponderent din partea sistemului digestiv.

Tiacetazona – bactericid slab, inhibă sinteza acidului micolic din peretele bacterian. Reacţii adverse severe la infectaţi HIV.

Preparatele combinate:

Preparatele antituberculoase pot fi administrate bolnavului atât separat, cât şi în formă combinată, prescriind doza fixată a fiecărui component. În prezent se utilizează pe larg combinaţii cu 2 şi 3 componente. Sunt elaborate forme cu 4 componente şi forme combinate pediatrice cu mai multe componente.

Avantajele combinaţiilor în doza fixă cu administrare separată:

- Evită monoterapia;
- Permit evitarea erorilor de dozaj;
- Ameliorează complianţa;
- Permit evitarea posibilităţilor de utilizare a Rifampicinei în tratamentul altor boli;
- Prezintă eficienţă.

Interacţiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase:

Rareori diferite medicamente asociate terapiei cu tuberculostatice modifică concentraţia medicaţiei antiTB.

Tuberculostaticele influenţază mai frecvent concentraţia serică a altor medicamente:

Izoniazida

- scade efectele piridoxinei (carenţa vitaminei B6);
- creşte concentraţia serică a fenitoinei, carbamazepinei, anticoagulantelor, benzodiazepinelor;
- creşte activitatea toxică a acetaminofenului, teofilinei;
- poate provoca hepatita în abuzul de alcool.

Rifampicina

- scade activitatea unor antibiotioce (cefalosporine, doxiciclină, cloramfenicol), a levotiroxinei;
- reduce acţiunea anticoagulantelor, corticoizilor, benzodiazepinelor, glicozidelor, cardiace, nifedipinei, propanololului, teofilinei, contraceptivelor orale;
- reduce nivelul seric al preparatelor antiretrovirale (NNRTI – efavirenz şi PI-s – lopinavir, ritonavir, saquinavir);

– creşte efectele inhibante ale alcoolului.

Streptomicina

– măreşte eficacitatea beta-lactamicelor.

Ciprofloxacina

– sporeşte activitatea toxică a teofilinei

11.2. REACŢIILE ADVERSE

Majoritatea reacţiilor nu sunt severe şi pot fi tratate fără întreruperea tratamentului. Dacă reacţiile adverse nu sunt tratate corect, există un risc mare de abandon şi/sau eşec la terapia antituberculoasă. Cel mai frecvent reacţiile adverse apar în primele săptămâni de tratament. Importantă este asocierea cu alte boli sau condiţii ce pot contribui la apariţia reacţiilor adverse.

Reacţiile adverse după impactul asupra tratamentului

- Uşoare – regimul de tratament nemodificat
- Moderate – întreruperea medicamentului cauzal sau a tuturor medicamentelor pentru o perioadă scurtă de timp. După dispariţia reacţiei adverse, reintroducerea medicamentelor întrerupte se face pe rând
- Severe – întreruperea definitivă a medicamentului cauzal

1. Streptomicina poate fi folosită în locul etambutolului în TB cu afectare meningeală
2. *HE: numai dacă R nu este tolerată. Acest regim poate fi asociat cu o rată mai mare de eşecuri şi recăderi în comparaţie cu regimul de 6 luni cu Rifampicină pentru faza a 2-a de tratament.
3. Atunci când este posibil se recomandă testarea sensibilităţii la antibiotice înainte de a prescrie Categoria a II -a de tratament în cazurile de eşec terapeutic. E recomandat ca pacienţii cu multidrogrezistenţă demonstrată să folosească regimurile din categoria a IV-a. care vor fi administrate doar în centre specializate.
4. Etambutolul poate fi omis în timpul fazei intensive de tratament în cazul pacienţilor fără forme cavitare de boală, cu frotiuri negative şi cunoscuţi a fi HIV negativi, în cazul pacienţilor infectaţi cu bacili sensibili şi în cazul copiilor cu TB primară.
5. Contacţii pacienţilor, cu tulpini de M.tuberculosis rezistente, trebuie să se efectueze precoce TS.
   - Numărul trecut înaintea simbolurilor medicamentelor reprezintă numărul de luni, după simboluri - periodicitatea pe săptămână;
   - În cazurile de tuberculoză activă, limitată, la copii, se permite utilizarea schemei categoriei I de tratament fără administrarea Etambutolului în faza intensivă.

În cazul în care examenul microscopic rămâne pozitiv la BAAR la 2/3 luni de tratament pentru categoriile I şi respectiv II, faza intensivă de tratament durează cu o lună mai mult, fiind efectuată o antibiogramă fiabilă şi repetat examenul microscopic la luna a 3/4 de tratament. Dacă rezultatul examenului microscopic după 3/4 luni de medicaţie va fi negativ bolnavul va trece la faza de consolidare a tratamentului.

Dacă rezultatul examenului microscopic după 3/4 luni de medicaţie va fi pozitiv pacientul va continua tratamentul fazei intensive până la luna a 5 de medicaţie, când va fi efectuat următorul control microscopic şi obţinute rezultatele culturilor şi a testelor de sensibilitate prelevate anterior. După obţinerea tuturor rezultatelor bacteriologice, clinice şi paraclinice se va lua decizia în vederea tacticii medicale ulterioare: continuarea medicaţiei conform categoriei I, trecerea la tratament conform categoriei II sau demararea tratamentului cu preparate de linia a II în cazul unei tuberculoze multirezistente.

Pentru cazurile de tuberculoză pulmonară cu leziuni parenchimatoase şi cavitare extinse sau pentru cele extrapulmonare grave (meningoencefalite, localizări osteoarticulare etc.) se admite

prelungirea cu o lună a fazei intensive de tratament, conform indicaţiilor clinice şi continuarea tratamentului până la 9 luni sau administrarea zilnică a medicamentelor şi în faza de continuare.

În condiţiile respectării dozării corecte şi al administrării efective a fiecărei doze sub directă observaţie pe întreaga durată recomandată, oricare din cele 2 variante asigură eficacitatea tratamentului, iar pentru cazurile microscopic pozitive pentru BAAR se va putea obţine o conversie a sputei la 80% din bolnavi în primele 2 luni de tratament şi de peste 90% după 3 luni de medicaţie specifică (la bolnavii de categoria I). Aceleaşi rate sunt valabile şi pentru bolnavii cu recidive, iar pentru restul bolnavilor cu retratamente (categoria II) aceasta trebuie să atingă 75% după primele 3 luni de tratament.

11.3. REGIMURILE ŞI CONDIŢIILE DE ADMINISTRARE

Tratamentul bolnavului de TB include două faze:

- Faza intensivă
- Faza de continuare.

Faza intensivă este prima fază de tratament, durează 2-3 luni, cu administrarea a 4-5 preparate antituberculoase, în dependenţă de regimul de tratament indicat bolnavului.

În timpul acestei faze are loc:

- Nimicirea rapidă a *M. tuberculosis*;
- Prevenirea apariţiei -rezistenţei bacteriilor;
- Bolnavul devine ne-contagios.

Tratamentul în fază intensivă are loc, de obicei, în condiţii de staţionar (deşi nu este exclusă posibilitatea tratamentului în condiţii de ambulator).

În faza de continuare, a doua fază de tratament (când se reduce cantitatea de preparate administrate în comparaţie cu prima fază intensivă de tratament) are loc: ţiunea asupra formelor persistente a M.tuberculosis;snarea focarului în organul afectat.

Faza de continuare se va efectua în condiţii de ambulator indiferent de categoria bolnavului. Regimul de tratament indicat fiecărui bolnav se determină conform tipului de pacient şi cazului de tuberculoză.

Faza de continuare se va efectua în ambulatoriu indiferent de categorie, sub supravegherea medicului de familie la locul de trai. În municipii şi în centrele raionale faza de continuare poate fi efectuată de către serviciul teritorial de ftiziopneumologie. Ritmul de administrare a medicamentelor în această fază va fi stabilit de medicul ftiziopneumolog, care va decide începerea tratamentului antituberculos şi va completa formele TB 01 "Fişa de tratament a bolnavului de tuberculoză" şi TB 02 "Fişa de identificare a bolnavului". Pe parcursul fazei de continuare cu o periodicitate de o dată pe lună, pacientul va fi examinat de medicul ftiziopneumolog care va efectua investigaţiile de specialitate conform schemelor de monitorizare.

Doze şi condiţii de administrare

Se disting două tipuri de regim de administrare:

a) **zilnic** – administrarea de doze mici, mai bine tolerate de către pacienţi. Sunt recomandate în faza iniţială, intensivă a tratamentului şi în unele situaţii în faza de consolidare;

b) **intermitent** (de 3 ori pe săptămână) – destinat fazei de continuare a tratamentului.

Administrarea medicamentelor antituberculoase se va desfăşura sub supravegherea strictă a personalului medical (din spital, ambulatoriu) şi va fi însemnată în **Fişa de tratament a tuberculozei TB 01** (Anexa 5). Fiecărui pacient care iniţiază tratamentul pentru tuberculoză trebuie să i se întocmească Fişa de tratament a tuberculozei (TB01). Această fişă conţine informaţii importante despre pacient, cum ar fi tipul bolii, regimul prescris, cantitatea de medicamente administrate, rezultatele examenelor de spută înaintea şi în timpul tratamentului, medicamentele administrate în timpul fazelor intensive şi de continuare a tratamentului.

11.4. DOT – TRATAMENT DIRECT OBSERVAT. COMPLIANŢA PACIENTULUI LA TRATAMENT

DOT standard este un element important în strategia OMS. Tratamentul sub directă observare (DOT) este o metodă eficace de realizare a tratamentului antituberculos şi este unul din componentele principale ale strategiei DOTS. Această metodă presupune că lucrătorul medical special instruit supraveghează pacientul care îşi înghite în mod corect medicamentele antituberculoase. După terapia adecvată în faza intensivă, majoritatea pacienţilor devin neinfecţioşi, sunt externaţi din spital şi pot continua tratamentul în condiţii de ambulator. Un pacient cu tuberculoză care trebuie să parcurgă un drum lung pentru acest tratament e mai puţin probabil să fie compliant pe toată perioada. De aceea este esenţială implicarea lucrătorilor AMP în realizarea tratamentului ambulator. Lucrătorii AMP trebuie să se asigure că pacienţii iau medicamentele în mod corect, deoarece nerespectarea regimului duce la consecinţe grave, una dintre ele fiind dezvoltarea tuberculozei multirezistente (MDR-TB).

Complianţa pacientului la tratament înseamnă aderenţa pacientului la tratamentul indicat. Metodele de ameliorare ale complianţei includ educarea pacientului, colaborarea eficientă cu pacientul, organizarea tratamentului în condiţii satisfăcătoare pentru pacient. Dacă lucrătorul AMP manifestă o atitudine grijulie şi o insistenţă delicată în majoritatea cazurilor pacientul poate fi convins să prelungească luarea preparatelor antituberculoase.

Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea regulată a tratamentului de către serviciile specializate de tuberculoză e necesară în determinarea progresului şi rezultatelor terapeutice. Monitorizarea tratamentului este unul din cele mai importante elemente ale unui program de control eficace al tuberculozei.

Monitorizarea tratamentului ne poate ajuta să evaluăm:

- **Dacă** un pacient devine mai mult sau mai puţin contagios
- **Cum** progresează un pacient din punct de vedere clinic
- **Când** este complet tratamentul
- **Efectele adverse posibile** ale medicamentelor antituberculoase

Monitorizarea tratamentului se va efectua în baza a patru modalităţi:

- Evoluţia bacteriologică,
- Monitorizarea ridicării medicamentelor,
- Evoluţia clinică pacientului,
- Monitorizarea radiologică.

Evaluarea bacteriologică este cea mai efectivă metodă de monitorizare a rezultatelor terapeutice la bolnavii pozitivi prin microscopie. După 2 luni de tratament peste 80% din cazurile noi pozitive prin microscopie trebuie să se negativeze, iar după 3 luni această rată trebuie să fie de peste 90%. Cazurile recidive trebuie să aibă aceeaşi rată de conversie a sputei, iar în cazul "eşecurilor terapeutice" aceasta trebuie să ajungă la 75% după 3 luni de retratament.

- ***Monitorizarea ridicării medicamentelor*** este destinată pacienţilor cu tuberculoză, conform „Fişei de tratament" (forma TB 01), care trebuie să fie direct observată de lucrătorii medicali. Tratamentul standardizat sub directa observare (DOT) prezintă un component important al strategiei DOTS. În cadrul DOT lucrătorul medical priveşte cum pacientul îşi înghite preparatele antituberculoase, asigurându-se că acesta ia medicamentele în mod corect.
- ***Evoluţia clinică a pacientului*** – se efectuează prin evaluarea periodică a semnelor clinice, iar după necesitate şi acelor paraclinice.
- ***Monitorizarea radiologică*** – se efectuează pentru toate cazurile de TB evolutivă, pulmonară şi extrapulmonară, la finele fazei intensive de tratament şi la sfârşitul curei de tratament.

Dacă rezultatele sunt pozitive, vor fi prelevate probe pentru cultură şi TSM. Tratamentul a eşuat, Fişa de tratament TB este închisă (Rezultatul tratamentului = eşec terapeutic); este deschisă o fişă nouă (Tipul pacientului = Tratament după eşec). Dacă pacientul se depistează purtător de o tulpină multirezistentă de TBC la orice etapă a terapiei, tratamentul, de asemenea, este declarat eşec terapeutic.

Dacă este depistată o tulpină multidrogrezistenţă la medicamente, la orice etapă de tratament, tratamentul este considerat eşec terapeutic, iar pacientul este reînregistrat şi i se aplică programul de tratament al TB MDR.

Rezultatele tratamentului antituberculos pentru bolnavii iniţial microscopic pozitivi conform recomandărilor OMS sunt:

Tabela 10.5

Rezultatele tratamentului antituberculos

Rezultat	**Definiţia**
Vindecat	Un pacient cu frotiul sputei sau cultură pozitivă la începutul tratamentului, dar care a fost cu frotiul sau cultura-negativ în ultima lună de tratament şi cel puţin la încă un control anterior.
Tratament încheiat	Pacient care a finalizat tratamentul, dar care nu are rezultatul microscopiei sputei sau culturei în ultima lună de tratament sau cel puţin la o examinare anterioară
Eşec terapeutic	Pacient cu frotiul sputei sau cultură pozitivă după 5 luni sau mai mult de tratament. La această definiţie mai sunt referiţi pacienţii depistaţi, la orice epată de tratament, cu tulpini rezistente la medicamente, indiferent dacă au microscopie pozitivă sau negativă.
Decedat	• Pacientul care decedează prin orice cauză în timpul tratamentului.
Abandon	Pacient a cărui tratament a fost întrerupt pentru 2 luni consecutive sau mai mult.
Transferat	Pacient care a fost transferat în altă unitate de înregistrare şi a cărui rezultat nu este cunoscut.
Succes tratament	Suma pacienţilor trataţi şi a pacienţilor cu tratament încheiat.

"Eşec terapeutic" - Dacă pacientul are frotiu sau cultură pozitivă în luna 5 de tratament sau mai târziu (sau detectarea, la orice etapă a tratamentului, a TB MDR) tratamentul este considerat eşec în tratament şi necesită reînregistrarea şi schimbarea tratamentului.

11.5. TRATAMENTUL TUBERCULOZEI REZISTENTE

Tuberculoza rezistentă la tratamentul medicamentos există atunci când tratamentul cu un medicament stopează dezvoltarea unor bacili (sensibili la acel medicament), însă permite multiplicarea organismelor existente ce sunt rezistente la tratamentul medicamentos.

Rezistenţa antituberculoasă apare în urma unor mutaţii spontane prin selecţia micobacteriilor la care în mod natural sunt prezente gene ce determină rezistenţa. Nu apare prin transferul de gene rezistente de la o micobacterie la alta.

Tipurile de rezistenţă la preparatele antituberculoase:

- *Rezistenţa primară* - se constată la bolnavii cu TB cazuri noi, care în trecut nu au primit în mod sigur un tratament antituberculos sau l-au primit nu mai mult de 1 lună.
- *Rezistenţa secundară (achiziţionată)* apare în procesul tratamentului antituberculos, de obicei în rezultatul devierilor de la schemele de tratament şi al greşelilor în utilizarea preparatelor; întreruperi în tratament s.a. Rezistenţa secundară se apreciază după 1 lună de

tratament antituberculos la bolnavii cazuri noi sau la bolnavii care au primit tratament anterior (recidive, reactivări)

- *Monorezistența* este definită ca rezistența la un singur preparat antituberculos.
- *Polirezistența* este definită ca rezistența la 2 sau mai multe preparate antituberculoase (excluzând combinația INH+RMP)
- *Multirezistența - MDR* este un tip specific de rezistență la INH+RMP, cu sau fără rezistență la alte preparate antituberculoase.
- *XDR-TB* este definită ca rezistență cel puțin la rifampicină și izoniazidă din cadrul preparatelor antituberculoase de linia 1 (și care are definiția de MDR-TB) și adițional rezistență la oricare preparat din seria fluorochinolonelor și la cel puțin unul din trei preparate injectabile din linia a 2 utilizate în tratamentul TB (capreomicină, kanamicină sau amikacină).
- *XXDR-TB* este definită ca rezistență la toate preparatele antituberculoase de linia 1 și adițional rezistență la toate preparatele antituberculoase de linia 2.

Factorii de risc pentru dezvoltarea rezistenței antituberculoase (OMS):

1. Factori biologici: populație bacteriană inițial rezistentă, factori cauzați de macroorganism (HIV), concentrații insuficiente, inactivarea preparatului din cauza statusului pacientului
2. Factori clinici, de tratament: tratament incorect (autotratament, paramedical, dubios), prescrierea unor scheme de tratament neadecvate, incorecte, utilizarea numai a 2 sau 3 preparate în faza inițială de tratament, adăugarea doar a unui preparat în caz de ineficacitate a tratamentului primar sau după reactivări, durata insuficientă de tratament
3. Factori farmaceutici și farmacologici: concentrații insuficiente, bioechivalență neadecvată, condiții de păstrare improprii, nesatisfăcătoare, utilizarea unor preparate cu efect necunoscut, cu termen expirat sau calitate proastă, răspândirea pe larg a preparatelor antituberculoase în sectorul medicinii private, utilizare necontrolată a acestora.
4. Factori administrativi: incompetență în planificarea și distribuirea medicamentelor, asigurarea nesatisfăcătoare (cu întârzieri) a medicamentelor antituberculoase pe plan național, procurări nestandarde, din cauza unor legi, sau rețineri, întârzieri în distribuire legate de birocratismul administrat, răspândirea pe larg a preparatelor antituberculoase în sectorul medicinii private, utilizare necontrolată a acestora.
5. Factori sociologici: incomplianța la tratament, întreruperi frecvente ale tratamentului (alte motive), tratament cu o durată nestandardă, în neconcordanță cu termenii adecvați ai schemelor (din cauza bolnavului)

Principii utilizate în tratamentul tuberculozei multirezistente:

1. Regimuri care includ 5 medicamente considerate sensibile la cultură. Deseori, în cazul când tipul de sensibilitate nu este cunoscut sau e prezentă o maladie pulmonară bilaterală, se vor utiliza mai mult de 5 medicamente.
2. Medicamentele se vor administra de 6 ori pe săptămână, de obicei, de 2 ori pe zi (pentru a elimina efectele secundare, unele medicamente vor fi administrate de 3 ori pe zi)
3. Se vor aplica dozele maximale
4. Agenții injectabili (aminoglicozida sau capreomicina) se vor utiliza la cel puțin 6 luni după conversia culturii.
5. Regimul de 18-24 luni va fi aplicat la cel puțin 18 luni de la conversia culturii.
6. Orice doză este administrată sub directă observație (DOT) pe parcursul întregului tratament,. Fiecare doză administrată va fi introdusă într-un registru de observații cu referire la tratament.
7. Înainte de inițierea tratamentului se va semna „Consimțământul pentru tratament".
8. Toți pacienții trebuie înregistrați în baza de date creată special pentru pacienții TB MDR. Aici vor fi introduse și rezultatele finale.

Strategii în tratamentul tuberculozei multirezistente:

- Standardizat –un regim medicamentos standard pentru toţi pacienţii cu tuberculoză multirezistentă (testul la sensibilitate nu este aplicat).
- Empiric – fără TS efectuat, regim adaptat pentru fiecare bolnav
- Individual - bazat pe rezultate testului la sensibilitate la preparate de linia I şi II
- Standardizat cu transfer la regim individual
- Empiric - cu transfer la regim individual ulterior

Toţi bolnavii cu rezistenţă MBT necesită discutarea la *Comitetul de recrutare DOTS-PLUS,* pentru selectarea pacienţilor la tratamentul standard TB-MDR sau individualizat.

Criterii de includere:

- Bolnavii, cazuri noi şi recidive, care dispun de rezultatul testării sensibilităţii MBT, care indică prezenţa unei tuberculoze multirezistente;
- Bolnavii din contingentul fişierului de tuberculoză, grupele 1b, 1c şi E2, pentru investigaţia suplimentară şi stabilirea schemei, locului şi tacticii de tratament.

Bolnavii se prezintă la şedinţa Comitetului cu extrasele de la spitalizările precedente, datele despre tratamentul antituberculos anterior, arhiva radiologică, datele complete ale investigaţiilor bacterioscopice şi culturale cu indicarea sensibilităţii la preparatele antituberculoase de 1 linie.

Criterii de excludere:

- Pacienţii care refuză tratament pentru multidrogrezistenţă
- Pacienţii cu co-morbidităţi confirmate de laborator, care pot fi considerate ca şi contraindicaţii pentru tratamentul pentru TB-MDR (la discreţia Comitetului de recrutare DOTS-Plus).
- Reacţii adverse grave (Hepatita toxică) sau intoleranţa preparatelor de linia II.
- Rezistenţa totală la preparatele de linia II (XXDR).

Grupele de medicamente folosite în tratamentul TB MDR

Pentru tratamentul MDR, medicamentele antituberculoase sunt grupate în dependenţă de eficienţă, experienţă în utilizare şi clasa medicamentului. Toate medicamentele antituberculoase de linia I sunt clasificate în Grupa 1, cu excepţia streptomicinei care este inclusă în Grupa 2 cu alte preparate injectabile. Toate preparatele din Grupele 2-5 (cu excepţia streptomicinei) sunt medicamente de linia II sau medicamente adiţionale. Caracteristicile medicamentelor din fiecare grup, inclusiv rezistenţă încrucişată, sunt discutate mai detaliat în continuare. Rezistenţa încrucişată arată că mutaţiile rezistenţei (în bacteria *M. tuberculosis*) la un preparat antituberculos pot conferi rezistenţă la unele sau toate preparatele din grupa de medicamente şi, mai rar, la preparatele din diferite grupe de medicamente.

Grupa 1. Medicamentele din această grupă sunt cele mai puternice şi cel mai bine tolerate. Dacă există probe de laborator privind eficienţa unui medicament din această grupa, atunci acesta trebuie folosit. Dacă un medicament din Grupa 1 a fost folosit într-o schemă anterioară de tratament care a eşuat, eficienţa acestuia trebuie testată chiar dacă rezultatele TSM sugerează sensibilitate. Noile preparate de rifamicină, precum rifabutina au rate înalte de rezistenţă încrucişată la rifampicină.

Grupa 2. Toţi pacienţii vor primi un preparat injectabil din grupa 2 dacă este documentată sau suspectă sensibilitatea. Prima alegere a unui preparat injectabil se face dintre aminoglicoside, kanamicină sau amikacină, datorită ratei înalte a rezistenţei la streptomcină. Mai mult decât atât, aceste preparate sunt ieftine, mai puţin toxice decât streptomicina şi au fost folosite pe larg în tratamentul TB rezistente. Amikacina şi kanamicina sunt considerate asemănătoare şi au un nivel înalt de rezistenţă încrucişată. Dacă un caz izolat este rezistent atât la streptomicină cât şi la kanamicină, sau Studiile privind rezistenţa la medicamente arată rate înalte ale rezistenţei la amikacină şi kanamicină, va fi folosită capreomicina (un polipeptid).

Grupa 3. Toţi pacienţii vor primi medicamente din Grupa 3 dacă tulpina *M. Tuberculosis* este sensibilă sau dacă preparatul este considerat unul eficient. Va fi selectat un preparat de ultimă generaţie dintre fluorochinolone, precum levofloxacina sau moxifloxacina. Ciprofloxacina nu mai este recomandată pentru tratamentul TB rezistente la medicamente suspectă sau documentată.

Grupa 4. Etionamida (sau protionamida) este adesea inclusă în regimul de tratament datorită preţului său mic. Dacă preţul nu contează, acidul aminosalicilic *p* poate fi inclus datorită formulelor enterice care sunt relativ bine tolerate şi dacă nu există rezistenţă încrucişată la alte preparate. În cazul în care este nevoie de două preparate, poate fi inclusă cicloserina. Deoarece, etionamida (sau protionamida) în combinaţie cu acidul aminosalicilic *p* adesea provoacă reacţii adverse gastrointestinale şi hipotiroidism, aceste preparate sunt folosite împreună doar atunci când sunt necesare preparate din Grupa 4: etionamida (sau protionamida), cicloserina şi acidul aminosalicilic *p*. Terizidona poate înlocui cicloserina care se consideră de aceiaşi eficienţă.

Grupa 5. Preparatele din Grupa 5 nu sunt recomandate de OMS pentru administrare curentă în tratamentul TB rezistente, deoarece nu se cunoaşte eficienţa acestora în regimurile terapeutice multidrorezistente. Ele pot fi folosite în cazurile în care nu este posibilă selectarea unui regim terapeutic cu medicamente din Grupele 1-4, cum ar fi la pacienţii cu TB XDR. Includerea acestora în tratament va fi efectuată doar în urma consultării cu un expert în domeniul tratamentului TB rezistente la medicamente.

Grupele de medicamente pentru tratamentul TB MDR

Grupa	Medicamente (abreviere)	Grupa	Medicamente (abreviere)
Grupa 1: Preparate orale de linia I	• pirazinamida (Z) • etambutol (E) • rifabutina (Rfb)	**Grupa 4:** Preparate orale bacteriostatice de linia a II	• acid para-aminosalicilic (PAS) • cycloserina (Cs) • terizidona (Trd) • etionamida (Eto) • protionamida (Pto)
Grupa 2: Preparate injectabile	• kanamicina (Km) • amikacina (Am) • capreomicina (Cm) • streptomicina (S)	**Grupa 5:** Preparate cu un rol necunoscut în tratamentul TB rezistente la medicamente	• clofazimina (Cfz) • linezolida (Lzd) • amoxicilina/clavulanate (Amx/Clv) • tioacetazon (Thz) • imipenem/cilastatin (Ipm/Cln) • izoniazida în doză mare (doză mare H) * • claritromicina (Clr)
Grupa 3: Fluorochinolone	• levofloxacina (Lfx) • moxifloxacina (Mfx) • ofloxacina (Ofx)		

* Doza mare de izoniazidă este definită drept 16–20 mg/kg/zi. Unii experţi recomandă folosirea dozelor mari de izoniazidă în prezenţa rezistenţei la o concentraţie mică de izoniazidă (>1% de bacili rezistenţi la 0.2 μg/ml, dar sensibili la 1 μg/ml de izoniazidă), în timp ce izoniazida nu este recomandată pentru rezistenţa la doze mari (>1% de bacili rezistenţi la 1 μg/ml de izoniazidă)

Pentru tratamentul pacienţilor cu tuberculoză MDR s-au stabilit următoarele principii:

- Regim cu 4-5 preparate sensibile
- Medicamente injectabile nu mai puţin de 6 luni
- Doze maximale după masă corporală
- Tratament strict a efectelor adverse sau prevenirea lor.
- Tratament 18-24 luni sau durata stabilită de Comitetul de recrutare.

Pentru iniţierea tratamentului cu preparate de linia II la bolnavii cu probabilitate înaltă de TB MDR, OMS recomandă următoarea Strategie de tratament.

Regimul de tratament în RM este aprobat de Comitetul Lumina Verde (CLV).

- Regim standardizat:
  - **Cm, Eth, Z, Oflox., Cs,(PAS)**
- Faza intensivă în staţionar – 6 luni.
- Faza de continuare – 18 luni:
  - Eth, Z, Oflox., Cs,(PAS)
- DOT
  - Tratament individualizat, bazat pe rezultatele testării sensibilităţii la preparatele de linia I si II sau în dependenţă de toleranţa medicamentelor.

Regim individual de tratament

Premise:

- Se bazează pe TS efectuat pentru medicamentele de linia I şi II (H/R/Z/E/S/K/Eth/Cs/Q/ PAS) într-un laborator de referinţă.
- Are o fază iniţială empirică, până la sosirea TSM la medicamentele de linia I şi II, apoi scema se adaptează în funcţie de rezultatele TSM.
- Reacţii adverse sau intoleranţa preparatelor de linia I şi II.
- În faza intensivă se folosesc 5-7 medicamente considerate a fi eficiente.
- Schema va cuprinde un medicament injectail (Sm,/Ak,/Cm).
- Medicamentul injectabil se administrează zilnic până la conversia culturii.
- În faza de continuare se administrează pe cale orală 4 medicamente la care sensibilitatea este păstrată, pe toată durata tratamentului.
- Tratamentul se face în staţionar până la conversia culturii (minim 2 culturi consecutive negative).
- Durata tratamentului este de 12 luni după conversia în cultură.
- În ambulatoriu tratamentul se va continua obligatoriu sub directă observare.
- Dozele folosite vor fi maximale.

Exemple de regimuri individualizate, în acord cu rezultatele TSM:

Rezultate TSM: spectrul de rezistenţă	*Asocieri recomandate (faza iniţială 2)*	*Asocieri recomandate (faza de continuare 3)*
HR	E,Z,Et,S,Q,(±Cs)	E,Et,Q,(±Cs)
HRS	E,Z,Et,Km/Am,Q,(±Cs)	E,Et,Q,(±Cs)
HRSE	Cs,Z,Et,Km/Am,Q	Cs,Et,Q,(±Z)
HRSECs	Z,Et,PAS,Km/Am,Q	Et,Q,PAS ,(±Z)
HRSEK	Z,Et,Cs, Cm,Q	Et,Q,Cs ,(±Z)
HRSEKQ	Z,Et,Cs,Cm,PAS	Cs,Et,PAS ,(±Z)
HRSEKPtm	Z,Cs,Cm,PAS, Q	Cs,Q,PAS ,(±Z)
HRSEKCs	Et,Z,Cm,PAS,Q	Et,PAS ,Q,(±Z)

Regim empiric cu trecere la Regim individual

- Se indică regim empiric de tratament, bazându-ne pe TS către medicamente de linia I şi informaţia despre tratamentul anterior.
- Regimul definitiv se va indica după primirea rezultatelor sensibilităţii la preparatele linia I şi II.

12. TUBERCULOZA ÎN SITUAŢII SPECIALE

12.1. TUBERCULOZA LA FEMEIA ÎNSĂRCINATĂ ŞI LA CEA CARE ALĂPTEAZĂ

În timpul sarcinii se întâlnesc cel mai frecvent următoarele forme ale tuberculozei:

- pleurezie tuberculoasă
- tuberculoză pulmonară infiltrativă cu destrucţie
- tuberculoză miliară

La gravidele care suferă de tuberculoză, naşterea prematură (îndeosebi la pacientele din grupele social-vulnerabile) se întâlneşte de 2 ori mai des. Progresarea tuberculozei la femei în timpul sarcinii constituie o problemă amplă(depinde de forma tuberculozei, gradul insuficienţei respiratorii). Nou-născuţii se îmbolnăvesc mai des, copiii se nasc subponderali (cu masă corporală mică), riscul mortalităţii perinatale creşte de 6 ori.

Tuberculoza apărută la femei în timpul sarcinii sau în perioada postnatală evoluează de obicei mai grav decît cea depistată înainte de sarcină. Aceasta se explică prin restructurarea endocrină a organismului femeii în perioada de sarcină şi alăptare a copilului, precum şi prin posibilităţile reduse de examen şi tratament. Graviditatea duce la mobilizarea tuturor resurselor din organismul feminin. Dezvoltarea sistemului osos al fătului necesită un consum mai intens de calciu de către viitoarea mamă.De asemenea are loc dezvoltarea demineralizării nodulelor Ghon şi a calcinatelor în ganglioni limfatici şi activarea procesului tuberculos – reactivarea endogenă. Cele mai nefavorabile sunt primele 3 luni de sarcină. Tuberculoza se poate instala în orice perioadă a sarcinii, însă mai frecvent în prima jumătate a acesteia. În perioada postnatală tuberculoza apare mai frecvent în primele 6 luni după naştere.

Sarcina nu prezintă o contraindicaţie în cazul tuberculozei incipiente, doar că se recomandă amânarea ei până la vindecare. Sarcina este contraindicată în cadrul oricărei tuberculoze evolutive distructive, deoarece titrul sporit de hormoni corticoizi în primele luni de sarcină contribuie la agravarea şi mai rapidă a procesului tuberculos. Însă decizia de întrerupere sau păstrare a sarcinii se acceptă de fiecare dată după o analiză individuală: se ia în consideraţie nu numai forma şi faza procesului, dar şi condiţiile de trai; dorinţa femeii de a avea un copil. Întreruperea sarcinii poate fi efectuată în primele 2-3 luni şi nu mai târziu. După acest termen întreruperea sarcinii este contraindicată, riscul fiind superior menţinerii acesteia. La termeni mari ale sarcinii (după 26 săptămâni) ea poate fi întreruptă numai dacă există indicaţii vitale. Sarcina următoare se recomandă nu mai curând de 2-3 ani.

După luna a patra de sarcină procesele anabolice sunt intensificate, ceea ce favorizează tratamentul tuberculozei. Se mai adaugă şi colapsul pulmonar bazal (fiziologic) survenit în urma creşterii volumului uterin, proces cu rol protector confirmat. Formele de tuberculoză însoţite de simptome manifeste de intoxicaţie pot exercita influenţe nefavorabile asupra evoluţiei sarcinii, contribuind la apariţia sau intensificarea toxicozei gravidităţii, uneori ducând la avort spontan.

Identificarea TB precoce la femeia însărcinată este importantă pentru a evita formele congenitale de TB şi de asemenea pentru a preveni transmiterea aeriană a bolii la copil după naştere. Mamele suspecte de TB trebuie îndemnate să-şi acopere nasul şi gura când tuşesc, mai ales în timpul alăptării. Deşi toate testele diagnostice pentru TB pot fi efectuate în siguranţă la femeile însărcinate şi cele care alăptează, cei ce asigură asistenţa medicală trebuie să se intereseze întotdeauna dacă femeia este însărcinată înainte de a recomanda examenul radiologic. Atunci când este necesară radiografia pulmonară la o femeie însărcinată, trebuie folosite şorţuri de protecţie abdominală.

Tratamentul tuberculozei la femeile însărcinate

Planificarea familiei în perioada tratamentului tuberculozei:

- Înainte de inițierea tratamentului TB femeile în perioada fertilă trebuie întrebate dacă sunt însărcinate,
- Înainte de inițierea tratamentului TB este recomandabilă efectuarea unui test la sarcină și consultația ginecologului,
- Examenul radiologic la femeile în perioada fertilă se face la a 5-10 zi a ciclului menstrual,
- Este important de luat în considerație că Rifampicina reduce acțiunea contraceptivelor orale,
- Femeile în perioada fertilă bolnave de tuberculoză trebuie informate despre posibilele complicații în cazul sarcinii.

În principiu, medicația antituberculoasă de linia I (rifampicină, izoniazidă, piraziamidă și etambutol) poate fi folosită în siguranță în timpul sarcinii și alăptării. În caz de tuberculoză netratată crește riscul de infectare intrauterină a fătului (tuberculoza congenitală). Tuberculoza activă în timpul sarcinii trebuie tratată deoarece boala netratată va aduce mai mult rău mamei și copilului decât medicația standard. O prioritate importantă este abacilarea bolnavei de tuberculoză. Tratamentul tuberculozei trebuie inițiat îndată după diagnosticarea maladiei. Este necesară indicarea a 3-4 preparate la care s-a păstrat sensibilitatea și fortificarea tratamentului imediat după naștere.

Deși siguranța administrării pirazinamidei în sarcină nu a fost încă stabilită, regimul de 6 luni bazat pe izoniazidă, rifampicină și pirazinamidă poate fi aplicat în timpul sarcinii atunci când este indicat. În cazul administrării de pirazinamidă, copilului la naștere i se va da vitamina K din cauza riscului de hemoragie postnatală. Streptomicina traversează placenta și poate determina la făt leziuni la nivelul nervului acustic și al rinichilor. Streptomicina este contraindicată în timpul sarcinii, dar poate fi folosită în siguranță în timpul alăptării. Dacă este necesar un al 4-lea medicament în timpul fazei intensive de tratament al femeii gravide, atunci se va opta pentru administrarea etambutolului mai curând decât cel al streptomicinei. Femeile însarcinate bolnave de tuberculoză trebuie să fie informate despre importanța succesului tratamentului în păstrarea sarcinii până la termen.

Copii născuți de la mame bolnave de tuberculoză sunt intacți. Contaminarea intrauterină a fătului se poate produce doar în cazuri excepționale . În majoritatea cazurilor copiii sunt infectați după naștere în urma contactului cu mama bolnavă de tuberculoză. Copiii alăptați de către o mamă cu frotiu din spută pozitiv reprezintă cel mai important grup pentru profilaxie. OMS recomandă ca acestor copii să le fie administrată profilactic izoniazidă până la cel puțin 3 luni după ce mama nu mai este contagioasă. Vaccinarea BCG trebuie amânată până la sfârșitul profilaxiei cu izoniazidă.

12.2. TUBERCULOZA MULTIREZISTENTĂ ȘI SARCINA

Nu există ghiduri de tratament valabile pentru asocierea TB MDR și sarcină. Existența unei sarcini în evoluție la o pacientă cu TB MDR oferă posibilitatea unei alternative dintre temporizarea tratamentului și inițierea lui imediată. Se recomandă consilierea mamei în vederea întreruperii evoluției sarcinii, prin informații detaliate despre riscurile potențiale ale tratamentului specific. Nu există date suficiente privind siguranța folosirii medicamentelor antituberculoase de linia a II-a la femeia însărcinată.

Argumente pentru inițierea unui tratament individualizat în cursul sarcinii:

- pierderea progresivă în greutate a mamei,
- riscul de avort spontan este mai mare în tuberculoza netratată,
- stoparea extinderii bolii prin diseminare în întreg organismul,

- anihilarea sursei,
- scăderea riscului de TB congenitală,
- micşorarea timpului de separare mamă - nou-născut.

12.3. TUBERCULOZA ŞI INSUFICIENŢA RENALĂ

Este recomandabil ca pacienţii cu IRC să evite Streptomicina, Kanamicina, Capreomicina. La pacienţii cu insuficienţă renală severă dozele preparatelor sunt reduse sau este mărit intervalul dintre administrări pentru alte preparate antituberculoase. La bolnavi renali doza se reduce la 75%.

Tuberculoza multirezistentă şi insuficienţa renală

- Aminoglicozidele – au potenţial nefrotoxic confirmat şi necesită ajustarea dozelor şi / sau intervalului dintre administrări în funcţie de clearance-ul creatininei. La vârstnici dozele se reduc chiar în prezenţa unor teste renale uzuale în limite normale.
- Chinolonele, Claritromicina – creşterea concentraţiilor serice, posibilă la un clearance al creatininei mai mic de 20 ml / min. impune ajustarea dozelor şi / sau a intervalului dintre administrări.
- Dintre chinolone, Ciprofloxacina este prioritară în insuficienţa renală, întrucât are o rată de excreţie renală mai mică decât Levofloxacina sau Ofloxacina.
- Cicloserina, PAS – sunt contraindicate în insuficienţa renală severă. Pentru *Cicloserină* este necesară menţinerea unei concentraţii serice mai mici de 30 mcg / ml în cazul unei funcţii renale deficitare.
- Tioamidele – pot fi prescrise în doze uzuale (numai 1-5 % se elimină renal ca medicament sau metaboliţi).

12.4. TUBERCULOZA ŞI DEPENDENŢA DE ALCOOL ŞI DROGURI

Consumul regulat de alcool nu doar că deregleazǎ homeostaza, dar şi duce la afectarea toxică a ficatului, creierului şi a pancreasului şi nu în ultimul rând duce la degradarea personalităţii, scăderea autocriticii contribuind în rezultat la scăderea nivelului de trai. Contactele frecvente cu persoane asociale reprezintă un risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză. Recidivele tuberculozei se evidenţiază frecvent la persoanele care în trecut au suferit de tuberculoză şi consumă în mod regulat alcool. Persoanele care suferă de alcoolism cronic nu trec adeseori controlul profilactic. Persoana care foloseşte alcool se adresează tardiv la medic, deoarece astenia, dereglările vegetative sunt apreciate ca sindromul de abstinenţă, iar tusea este explicată ca o consecinţă a fumatului. Probele tuberculinice la bolnavii de tuberculoză şi alcoolism pot fi negative din cauza progresării tuberculozei, alimentării neadecvate, hipovitaminozei şi disproteinemiei. La pacienţii bolnavi de tuberculoză care fac abuz de alcool sunt depistate mai frecvent forme extinse cu destrucţie. Alcoolismul scade eficacitatea tratamentului.

Dependenţa pacientului de alcool şi droguri nu este o contraindicaţie absolută la tratamentul tuberculozei. Este recomandabil ca tratamentul TB şi al dependenţei să decurgă în paralel, cu consultaţia narcologului (în caz de necesitate). Tratamentul TB la aceşti pacienţi necesită supravegherea minuţioasă DOT (strict supravegheat!). Este necesară utilizarea tuturor metodelor pentru asigurarea complianţei pacienţilor la tratament. Din cauza bolilor aparatului digestiv şi a altor sisteme , pot avea loc fenomene adverse severe în perioada tratamentului. Dacă aceşti pacienţi întrerup repetat tratamentul din cauza dependenţei, tratamentul TB va fi sistat temporar, până când tratamentul dependenţei va fi mai reuşit. Cicloserina poate provoca reacţii adverse grave pacienţilor care fac abuz de alcool şi droguri, , însă dacă aceasta este necesară, administrarea ei va fi strict supravegheată!

12.5. DIABETUL ZAHARAT ŞI TUBERCULOZA

Este o asociere de boli reciproc dezavantajoasă. Diabetul zaharat favorizează dezvoltarea tuberculozei prin reducerea activităţii fagocitare a leucocitelor, deprimarea tuturor reacţiilor imune, acidoza ţesuturilor.Tuberculoza pulmonară se întâlneşte de 2 ori mai frecvent la diabetici decât la nediabetici, iar unele studii au arătat o rată de 5 ori mai mare pentru TB MDR. Nu s-a dovedit existenţa unei corelaţii dintre vechimea DZ şi momentul dezvoltării tuberculozei la un pacient diabetic. Bărbaţii cu diabet zaharat sunt supuşi unui risc de îmbolnăvire cu tuberculoză de 3 ori mai mare decât femeile. Când diabetul zaharat se dezvoltă la pacienţii cu sechele posttuberculoase procesul tuberculos poate recidiva, dar evoluţia tuberculozei este relativ satisfăcătoare. La bolnavii cu diabet zaharat predomină formele secundare ale tuberculozei – tuberculoza pulmonară infiltrativă şi tuberculoza pulmonară fibro-cavitară. Cea mai gravă evoluţie a tuberculozei se evidenţiază la diabetul zaharat evoluat în copilărie şi perioada prepubertată (tip I) sau după o traumă psihică şi este mai favorabilă apărută la vârstnici (tip II). Cea mai gravă evoluţie o are maladia care a apărut prima. Tuberculoza la care s-a asociat DZ decurge mai grav, acut, cu afectare bilaterală şi cu o progresie rapidă. DZ ce a apărut până la tuberculoză se manifestă prin come dese.

Un control metabolic inadecvat pe termen lung la un diabetic cu tuberculoză pulmonară s-a dovedit a fi în strânsă corelaţie cu evoluţia severă a cazurilor, cu procentul ridicat al cazurilor bacilare şi cu creşterea perioadei până la conversie în cultură a BK.

Tratamentul tuberculozei pulmonară la pacienţii cu diabet zaharat este dificil din cauza prezenţei complicaţiilor multiple ale diabetului zaharat. Una dintre cele mai precoce şi severe manifestări al diabetului zaharat, indiferent de tipul acesteia, este microangiopatie diabetică, care, fiind un proces generalizat, afectează întregul sistem microvascular al organismului, în mare măsură determinînd nivelul şi gravitatea complicaţiilor, mortalităţii şi handicapul. Mecanismul de afectare a endoteliului vascular la pacienţii cu diabet zaharat este foarte complex şi multicomponent. Rol important în dezvoltarea sa, joacă mecanismele imune de autoagressie, reducerea funcţiei fagocitare a neutrofilelor. Reeşind din aceasta, orice proces inflamator pe fundal de diabet zaharat decurge atipic, cu o tendinţă la evoluţie cronică, rezistent la terapia convenţională. Severitatea microangiopatiei diabetice (retinopatie, neuro- şi nefropatie, arterioscleroza obliterantă al aortei, vaselor coronariene, arterelor periferice, cât şi vaselor sanguine la nivelul creierului, disfuncţii hepatice, etc) condiţionează intoleranţă preparatelor antituberculoase. În diabet zaharat de tip I (insulino-dependent), complicaţiile cele mai frecvente sunt nefropatie diabetica, care necesită reducerea dozei preparatelor antituberculoase de două ori în caz de administrare zilnică sau intermitentă (de 3 ori pe săptămână).

În diabetul zaharat de tip II (insulino-independent) se observă mai des retinopatii diabetice (creşte riscul scaderii acuităţii vizuale în caz de administrare a ethambutolului) şi polineuropatie, care înrăutăţeşte tolerabilitatea al izoniazidei. Aspectul de acetonă în urină poate fi primul semn al hepatitei toxice la pacienţi cu diabet zaharat şi tuberculoză, în special în rîndul tinerilor.

Izoniazida reduce activitatea insulinei şi este necesară o monitorizare foarte minuţioasă. Unele medicamente antituberculoase utilizate în tratamentul TB MDR (Chinolone, Tioamide, Claritromicina) pot determina hipoglicemii tranzitorii la pacienţii trataţi cu insulină sau antidiabetice orale (ex. Maninila). Riscurile hepatotoxice, nefrotoxice şi de instalare a neuropatiilor periferice şi craniene sunt mai mari la diabeticul aflat în tratament individualizat antituberculos şi necesită o monitorizare foarte atentă.

Bolnavii cu diabet zaharat fac parte din grupul celor cu risc sporit de îmbolnăvire şi trec controlul profilactic o dată pe an. Succesul tratamentului procesului tuberculos va depinde de compensarea diabetului zaharat, deacea este necesară o colaborare permanentă a ftiziologului şi endocrinologului.

12.6. TUBERCULOZA ŞI BOLILE HEPATICE

Afecţiunile hepatice preexistente unei terapii antituberculoase cresc gradul hepatotoxicităţii acesteia prin modificări ale biotransformării medicamentelor secundare insuficienţei hepatocelulare şi / sau colestazei. Izoniazida, Rimfapicina, Pirazinamida sunt potenţial toxice hepatice şi necesită o monitorizare permanentă a funcţiei hepatice. Potenţialul hepatotoxic al unor medicamente antituberculoase de releu (Tioamide, Cicloserina, Chinolone, Claritromicina, PAS) impune monitorizarea riguroasă a stării clinice şi a datelor de laborator. Alcoolismul creşte riscul apariţiei convulsiilor la administrarea Cicloserinei şi Chinolonelor şi a reacţiilor psihotice la Tioamide. Insuficienţa hepatică severă contraindică introducerea în schema *iniţială* de tratament a Tioamidelor şi Cicloserinei.

12.7. TUBERCULOZA ŞI MALADIILE TRACTULUI GASTROINTESTINAL

Afectarea tractusului gastrointestinal contribuie la micşorarea rezistenţei totale a organismului în urma reducerilor dietetice: disproteinenii, hipovitaminozei. Printre bolnavii cu boală ulceroasă tuberculoza se întâlneşte de 2 ori mai frecvent, decât la bolnavii care nu suferă de această patologie. Rezecţia stomacului sporeşte reactivarea tuberculozei şi riscul îmbolnăvirii la cei infectaţi. Tuberculoza se dezvoltă mai frecvent pe fundalul maladiei ulceroase, în cazurile acestea evoluţia procesului specific fiind mai gravă, cu predominarea formelor locale.

La iniţierea tratamentului TB sunt necesare datele din anamneză despre: prezenţa dereglărilor din partea tractusului gastrointestinal, intoleranţa medicamentoasă, particularităţi de alimentare.

Modificarea tratamentului tuberculozei în caz de apariţie a simptomelor tuberculozei:

- modificarea regimului de administrare a preparatelor antituberculoase (după luarea mesei, fiecare separat, mai multe prize)
- la necesitate – sistarea temporară a ridicării preparatelor antituberculoase (toate sau doar preparatul "vinovat")
- evitarea alimentelor iritante, a fumatului
- antiacide, spasmolitice, antivomitive, de hiposecreţie (Cimetidina, Ranitidina, Omeprazol ş. a.)

Tratamentul TB va fi continuat după diminuarea sau disparitia simptoamelor.

Preparatele antituberculoase care irită mucoasa gastrică:

- mai frecvent: ETH, PAS, ETB, Z, H
- mai rar: Ofl. Klar. Amox.

Consecinţele nefavorabile ale tratării gastritei:

- antiacidele micşorează absorbţia preparatelor antituberculoase
- concentraţia "de vârf" a preparatelor în serul sangvin este mică
- neaderarea pacientului la tratament.

12.8. COINFECŢIA TB/HIV/SIDA

Infecţia HIV este unul din factorii de bază care ar putea periclita eficienţa controlului TB în următorii ani în Moldova. Riscul dezvoltării maladiei la persoanele infectate cu TB şi sunt HIV negative este de 5-10% pe parcursul întregii vieţi (de obicei în primii doi ani după infectare), iar riscul dezvoltării TB la persoanele HIV pozitive este în mediu de 50% pe parcursul întregii vieţi. Cea mai mare creştere a numărului bolnavilor TB a fost stabilită la persoanele de vârstă 25-45 ani, tot în această grupă fiind evidenţiată incidenţa înaltă bolnavilor SIDA.Este important de remarcat că în ţările cu o rată înaltă de TB majoritatea pacienţilor HIV/SIDA decedează din cauza co-infecţiei. Tuberculoza determină 11-50% din decesele pacienţilor cu SIDA. Influenţa infecţiei HIV în evoluţia tuberculozei creşte riscul infecţiei după expunerea la *M.tuberculosis*, favorizează transformarea infecţiei în boală, creşte rata recidivelor de TB şi mortalitatea prin TB prin asocierea HIV.

Tuberculoza este cea mai frecventă boală infecţioasă tratabilă la HIV-infectaţi, poate apărea în orice stadiu al infecţiei HIV şi accelera imunodepresia datorată HIV. Diagnosticul tardiv al tuberculozei creşte rata mortalităţii.

Manifestările clinice ale tuberculozei la HIV-pozitivi sunt nespecifice, multe cazuri fiind diagnosticate tardiv din această cauză,. La HIV-infectaţi se depistează frecvent TB extrapulmonară (limfocite CD4 mai mic de 100 mkl). La majoritatea din ei TB extrapulmonară este asociată cu TB pulmonară. TB extrapulmonară la HIV-infectaţi afectează: ganglionii limfatici periferici (cervicali, axilari, inghinali) şi ganglionii limfatici centrali (mediastinali, bronhopulmonari, mezenterici). Tuberculoza miliară afectează frecvent: sistemul nervos central (meningita, tuberculomul cerebral); oasele; pielea şi ţesutul celular subcutanat; membranele seroase (pleurezie, pericardită, peritonită). Diagnosticul tuberculozei la HIV-infectaţi este dificil deoarece în majoritatea cazurilor pacienţii sunt nonbacilari şi tabloul radiologic este atipic.

Bolnavilor cu tuberculoză activă li se oferă posibilitatea de a fi testaţi la infecţia HIV la începutul tratamentului antituberculos (în caz de eşec al tratamentului antituberculos testarea la HIV este repetată). Testarea la HIV este efectuată doar cu acordul benevol al pacientului. Înainte de a testa bolnavul cu tuberculoză la HIV medicul ftiziopneumolog efectuează consilierea pre-test, explică beneficiile testării şi urmează regulile confidenţialităţii. Consilierea confidenţială este esenţială înainte şi după testarea anticorpilor HIV. Pacientul trebuie să fie bine informat şi să-şi dea consimţământul pentru efectuarea acestui test .

În momentul în care persoana este identificată ca fiind HIV pozitivă, se va efectua diagnosticul TB prin microscopia sputei şi prin metoda culturală. Dacă rezultatul microscopic este negativ, atunci se va aştepta rezultatul investigaţiei culturale. Deteriorarea gravă a sistemului imun contribuie pe de o parte la infectarea cu M.tuberculosis la pacienţii HIV-infectaţi, iar pe de altă parte apar dificultăţi în depistarea acestei infecţii, fapt ce duce la depistarea tardivă a tuberculozei. În cadrul programului de dispensarizare a persoanelor HIV pozitive se va efectua examenul profilactic la tuberculoză de 2 ori pe an. Acesta va include examenul clinic, examenul sputei (prin microscopie şi culturală) şi radiografia cutiei toracice. Persoanelor HIV pozitive li se vor explica simptoamele ce sugerează tuberculoza, pentru a asigura diagnosticul precoce al tuberculozei.

Tabloul radiologic clasic al tuberculozei pulmonare la aceşti bolnavi constă în afectarea preponderentă a segmentelor apicale, prezenţa opacităţilor nodulare, a cavităţilor, pleureziei şi sunt caracteristice în stadiile precoce ale HIV – infecţiei. În stadiile tardive ale HIV – infecţiei tabloul radiologic clasic se întâlneşte mult mai rar. La astfel de bolnavi sunt afectate mai frecvent segmentele medii şi bazale a pulmonilor, ganglionii limfatici intratoracici, se

depistează diseminaţie miliară, aspect radiologic reticulonodular, lipsesc cavităţile.

Conform clasificării OMS tuberculoza pulmonară la adulţi reprezintă stadiul clinic III SIDA, iar tuberculoza extrapulomonară – stadiul clinic IV SIDA.

Din cauza riscului major de transmitere pe calea aerogenă a M.tuberculosis, iniţierea tratamentului antituberculos nu trebuie amânată. Tratamentul tuberculozei are prioritate în raport cu tratamentul antiretroviral, urmând a fi iniţiat în momentul în care a fost stabilită diagnoza de tuberculoză activă. Tratamentul antituberculos se efectuează conform schemelor standarde de tratament. Cel mai bun răspuns terapeutic se obţine dacă schema terapeutică ce include izoniazida şi rifampicina. De regulă, cele mai bune rezultate sunt obţinute atunci când se aplică următoarea metodă: se începe cu tratamentul antituberculos, ce este asociat cu tratamentul antiretroviral peste 4-8 săptămâni . La adulţii HIV-infectaţi cu tuberculoză extrapulmonară şi/sau limfocitele CD4 < 200 mkl^{-1} tratamentul antiretroviral trebuie iniţiat imediat. Tratamentul antituberculos este prescris de către medicul ftiziopneumolog. În timpul primelor 2 - 4 săptămâni de tratament TB, trebuie efectuată o evaluare clinică completă în fiecare săptămână.

Interacţiunea dintre preparatele antituberculoase şi antiretrovirale: rifampicina reduce nivelul seric al preparatelor antiretrovirale. Întrucât rifampicina are cea mai mare eficienţă în tratamentul TB, se recomandă amânarea medicaţiei antiretrovirale cu două luni sau până la încheierea curei cu tuberculostatice. Inhibitorii de proteaze (ritonavir, indinavir şi al.) nu se administrează paralel cu rifampicina. În cazul în care terapia cu antiretrovirale a fost începută anterior diagnosticului de tuberculoză, cele două terapii vor fi asociate, având în vedere interacţiunea dintre rifampicină şi antiretrovirale. Rifabutina poate fi administrată în locul rifampicinei la pacienţii care primesc terapia antiretrovirală cu NNRTI (inhibitori non-nucleozici de revers trascriptaza) şi/sau IP (inhibitori de proteaze).

Iniţierea timpurie a tratamentului antiretroviral (în primele 2-4 săptămâni după începerea tratamentului antituberculos) poate reduce progresarea HIV-infecţiei, dar poate fi asociată cu o incidenţă destul de înaltă a efectelor secundare şi reacţiilor paradoxale (unele destul de grave pentru a determina întreruperea tratamentului antiretroviral şi antituberculos). Anularea iniţierii tratamentului antiretroviral pe o durată de 4-8 săptămâni după iniţierea tratamentului antituberculos creează avantajele atribuirii unei cauze specifice pentru efectul secundar al medicamentelor, reducând gravitatea reacţiilor paradoxale şi dependenţa pacientului.

La 1/3 din pacienţii cu tuberculoză s-a constatat o agravare a stării generale după ameliorarea iniţială în primele 2 săptămâni de la începerea tratamentului antiretroviral. Reacţia paradoxală apare mai frecvent la pacienţii cu tuberculoză diseminată, la cei cu valori CD4 mai scăzute şi la cei care au început tratamentul antiretroviral în primele 2 luni de tratament antituberculos. Această reacţie apare din cauza refacerii imunităţii organismului ca efect al tratamentului antituberculos. IRIS (immune reconstitution inflamatory sindrom) se manifestă prin febră înaltă, apariţia sau mărirea ganglionilor limfatici periferici sau mediastinali, extinderea leziunilor în SNC, extinderea procesului pe clişeul radiologic. Tratamentul adecvat al tuberculozei va reduce riscul transmiterii şi mortalitatea datorată TB.

Conform recomandărilor OMS şi UNAIDS tratamentul profilactic cu Izoniazidă 5mg/kgc administrat zilnic persoanelor HIV pozitive se va efectua numai după excluderea TB active, inclusiv prin metoda culturală. Durata tratamentului profilactic e de 6 luni şi se efectuează direct observat.

OMS recomandă vaccinarea BCG tuturor copiilor cu excepţia celor care manifestă simptoame clinice HIV/SIDA în ţările cu o incidenţă înaltă a bolnavilor de tuberculoză .

Datele despre TB MDR la infectaţii HIV/SIDA sunt controversate. Unii autori susţin că tuberculoza mutidrogrezistentă ar fi mai frecventă la HIV pozitivi. Imunodeficienţa manifestată

la persoanele HIV-infectate duce la creşterea numărului de pacienţi cu eşec de tratament şi la amplificarea rezistenţei la preparatele antituberculoase. Pacienţii HIV/SIDA au tendinţa de a dezvolta mai frecvent monorezistenţă la rifampicină (malabsorbţie, diaree, interacţiune cu medicaţia antiretrovirală). Tratamentul TB MDR la pacienţii cu HIV/SIDA se efectuează conform principiilor tratamentului TB MDR. Unicul preparat antituberculos contraindicat persoanelor co-infectate este tioacetazona. Reacţiile adverse sunt mai frecvente, mai ales cele cutanate care pot fi severe şi fatale (dermatită exfoliativă, epidermoliză necrotică).

Măsuri de reducere a apariţiei TB MDR la pacienţi HIV pozitivi: izolarea pacienţilor HIV pozitivi în saloane de pacienţii cu TB MDR, identificarea precoce a pacienţilor HIV pozitivi cu TB MDR, izolarea pacienţilor HIV pozitivi cu TB MDR, separarea circuitelor pacienţilor HIV pozitivi de cele ale pacienţilor cu TB, aplicarea măsurilor de reducere a transmiterii nosocomiale a TB MDR, tratamentul corect al TB sensibile la pacienţi HIV pozitivi.

12.9. TUBERCULOZA ŞI CANCERUL PULMONAR

Este stabilit, că cancerul pulmonar la bolnavii cu tuberculoză şi la persoanele cu sechele posttuberculoase după tratarea tuberculozei se întîlneşte mai frecvent comparativ cu restul populaţiei.

Evidenţa de dispensar a bolnavilor cu tuberculoză şi la persoanele cu sechele posttuberculoase după tratarea tuberculozei pulmonare trebuie să includă o vigelenţă oncologică.

Risc major de dezvoltare a cancerului pulmonar poate fi în cazul: tabacismului îndelungat; bărbaţilor după 40 ani; persoanele cu sindrom metatuberculos, pe fonul căruia se dezvoltă procese inflamatorii pulmonare; grupele de populaţie supuse timp îndelungat factorilor cancerogeni profesionali sau naturali.

Asocierea cancerului cu tuberculoza pulmonară poate fi deosebită clinic: asimptomatic; cu semne manifeste de cancer; metastatic. La examenul histologic mai frecvent se depistează neoplasme, urmate apoi de adenocarcinomă şi mai rar tumori nediferenciate.

Tumorile se localizează preponderent în segmentele III, VIII şi X ale pulmonului drept.

Semnele clinice ale afectării maligne pulmonare sunt dispnea, tusea persistentă, uneori productivă, durere toracică, hemoptizie, slabiciuni generale, fatigabilitate, scădere ponderală, ascensiuni termice, dureri în oasele tubulare. În procesele tardive se dezvolta acrocianoza şi cianoza mucoaselor, degete „hipocrate".

Diagnosticul cancerului pulmonar la bolnavii cu tuberculoză şi la persoanele cu modificări reziduale după tuberculoza tratată este o problemă dificilă. O metodă preţioasă de diagnostic este examenul rentghenologic prin tomografie. Totuşi importanţa decisiva o are cercetarea citologica a bioptatului pulmonar şi ganglionilor limfatici. Metodele invazive de cercetare (investigaţia endobronşiala, puncţia transtoracală) urmează a fi folosite dupa indicaţii stricte, cînd semnele clinice şi tabloul rentghenologic permit să fie suspectat cancerul pulmonar. Este important de menţionat, că semnele clinice bine-cunoscute ale cancerului pulmonar: scaderea ponderală, durerea toracică, tusea, hemoptizia pot fi condiţionate de tuberculoză. Prin urmare, uneori, chiar apariţia acestor semne nu atenţionează bolnavul şi nu servesc drept motiv de diagnosticare ţintită a cancerului pulmonar.

Analiza minuţioasa în dinamică a datelor rentghenologice în cazul prezenţei semnelor clinice, care nu se includ în tabloul clinic al tuberculozei, necesită confirmare etiologica.

13. PROFILAXIA TUBERCULOZEI

13.1. VACCINAREA BCG

Definiţia - vaccinul BCG reprezintă o suspensie de bacili tuberculoşi de tip bovin atenuaţi prin treceri succesive pe medii de cultură speciale, cu menţinerea calităţilor imune.

A fost preparat dintr-o tulpină de *Mycobacterium bovis* de Calmette şi Guerin după 13 ani de cultivare prin treceri succesive pe acelaşi mediu (cartof glicerinat cu adaos de bilă de bou), totalizând 231 treceri. În a. 1921 s-a obţinut un tip de bacil (BCG) caracterizat prin pierderea patogenităţii şi păstrarea puterii imunogene protectoare faţă de infecţia virulentă. În România a fost adus de către I. Cantacuzino în a. 1925. La început vaccinul se administra în 3 prize per os. Din a. 1962 se introduce intradermal. Aceasta a contribuit la stoparea endemiei tuberculoase şi la micşorarea complicaţiilor tuberculozei la copii prin blocarea infecţiei în sistemul limfatic. La introducerea vaccinului viu atenuat se dezvoltă o imunitate activă celulară cu o durată de 7 ani. Vaccinul BCG prezintă o pudră albă în fiole şi se dizolvă în lichid fiziologic.

Vaccinul antituberculos clasic BCG, aplicat în multe ţări, reprezintă o tulpină vie atenuată de M. bovis. Majoritatea absolută a vaccinurilor utilizate în prezent aparţin unor 3 varietăţi – tulpinile Pasteur, Glaxo şi Tokio. Conform datelor Institutului Internaţional al OMS de vaccinuri şi seruri, o doză de vaccin BCG etalon conţine de la 500 000 până la 800 000 corpuri microbiene vii.

Vaccinarea provoacă modificări în sistemul imun, care depind de un şir de factori (cantitatea subpopulaţiilor de limfocite în momentul vaccinării, raportul şi funcţia lor, doza vaccinului şi al.).Vaccinul BCG este al doilea vaccin care se introduce în maternitate copilului nou-născut la a 3-5-a zi de viaţă..

- Doza pentru vaccinare este 0,05 ml, pentru revaccinare – 0,1 ml.
- Locul introducerii este treimea superioară a braţului stâng, în locul de inserare a m. deltoid, strict intradermal.
- Unica revaccinare care se efectuează în R.Moldova este la vârsta de 7 ani.

Contraindicaţii:

- reacţiile anafilactice, alergice,
- copii nou-născuţi suferinzi de boli acute,
- traume natale severe cu simptoamele neurologice (sindromul convulsiv),
- imunodeficitele primare,
- afecţiuni generalizate BCG manifestă la alţi copii în familie,
- erupţii cutanate difuze.

Vaccinarea se efectuează fără testarea tuberculinică prealabilă până la vârsta de 2 luni în cazul anulării contraindicaţiei . După împlinirea vârstei de 2 luni vaccinarea se efectuează doar la copiii cu proba tuberculinică negativă.

Contraindicaţiile la revaccinare: copii cu reacţii pozitivă la tuberculină, stările acute cu febră, bolile cronice în perioada de acutizare, copii cu complicaţii la vaccinare, afecţiuni cutanate difuze

Reacţiile locale normale la introducerea vaccinului BCG:

- aspectul cojii de portocală în locul introducerii vaccinului
- la o lună se formează o papulă
- la 3 luni – o pustulă cu crustă, care cade şi
- la 1 an se formează o cicatrice –cu dimensiuni de 4-8 mm

Imunizarea BCG este însoţită de reacţii nedorite şi complicaţii.

Complicaţiile imunizării BCG (conform clasificării OMS, 1996)

- I categorie: leziuni cutanate locale: Limfadenita regională, Abces rece, Ulcer cutanat
- II categorie: infecţia BCG persistentă şi diseminată fără sfârşit letal : Lupus eritematos, Osteita, Uveita
- III categorie: infecţia BCG diseminată ;afectarea generalizată cu sfârşit letal
- IV categorie: sindromul post-BCG: Eritem nodos, Erupţii cutanate, Cicatrice cheloid

Se consideră complicaţie a imunizării BCG ulceraţia cu diametrul de peste 1 cm, adenite supurate cu afectarea ganglionilor limfatici regionali, cu un diametru mai mare de 10 mm.

Este necesar controlul ganglionilor limfatici la 3, 6 şi 12 luni.

Cauzele complicaţiilor post BCG sunt următoarele : reactogenitatea mărită a vaccinului, imunitatea scăzută a copilului, introducerea incorectă a vaccinului

Frecvenţa complicaţiilor post-BCG în diferite ţări diferă mult, mai cu seamă după înlocuirea unui vaccin cu cel al altor producători. În prezent, conform datelor colaboratorilor diferitor programe de imunizări, majoritatea complicaţiilor post-BCG sunt în legătură cu erorile tehnice. Un grup cu risc major al dezvoltării complicaţiilor îl reprezintă nou-născuţii cu perioada postnatală agravată.

Imunizarea contra tuberculozei şi testele cu tuberculină sunt efectuate de personalului medical instruit care dispun de certificat de calificare.

În tratamentul limfadenitelor post-BCG în faza de infiltraţie şi abcedare, terapia generală se asociază cu cea locală, sub formă de aplicaţii de 20% soluţie de Dimexid şi Rifampicină.

Tratamentul BCG-osteitei trebuie să fie complex şi include terapia antituberculoasă şi tratamentul funcţional ca o etapă de bază a intervenţiei chirurgicale. Terapia antituberculoasă cu 3 - 4 preparate este iniţiată în ziua stabilirii diagnosticului, până la intervenţia chirurgicală, şi durează nu mai puţin de 10 – 12 luni (aceasta fiind cura de bază).

*Algoritmul diagnosticării BCG – osteitei: 1.*Faptul vaccinării/revaccinării BCG; 2.Perioada post-BCG până la 3 ani; 3.Lipsa datelor infectării copilului cu tuberculoză; 4.Lipsa altor localizări a infecţiei tuberculoase; 5.Neconcordanţa evoluţiei bolii cu simptoamele scunde şi schimbările pronunţate la tabloul radiologic al oaselor; 6.Examenul histologic.

13.2. EXAMINAREA CONTACŢILOR

Contactele apropiate e cazul persoanelor care respiră (consumă) acelaşi aer într-un spaţiu limitat, sau printr-un sistem de circulaţie a aerului pentru o perioadă îndelungată (câteva zile sau săptămâni şi nu minute sau ore) împreună cu o persoană care are TB pulmonară.

- În general cel puţin 4[2] – 8[3] ore acumulate de contact la o distanţă de conversaţie poate fi socotit ca „contact apropiat".
- Contacte ocazionale includ majoritatea contactelor ocupaţionale.
- Trasarea contactului este de obicei limitată la contactele apropiate ale cazului de "TB infecţios".
- De obicei include familia, prietenii, colegii care au fost în contact cu cazul "TB infecţios" cu ***o lună*** mai devreme ca acesta să devină simptomatic (Ghidul Societăţii Toracale Britanice).

---

2 Ghidul Societăţii Toracale Britanice

3 CDC, Atlanta, SUA

- Contact intradomiciliar este persoana care locuieşte (doarme şi mănâncă cel puţin o masă/zi) în casă cu pacientul cu tuberculoză (PNCT, România).
- Extradomiciliar – persoana care a fost în contact cu bolnavul la locul de muncă sau în toate locurile unde aceasta a stat mai mult de 1 zi în ultimele 3 luni anterior diagnosticului de tuberculoză.

Determinarea perioadei infecţioase:

- Se recomandă perioadă să fie de 3 luni până la stabilirea diagnosticului TB.
- În cazuri grave, cu diagnostic tardiv =>1 an.

CONTACTII PRIORITARI PENTRU EXAMINARE:

Persoanele expuse riscului major de infectare cu *M.tuberculosis:* Populaţia expusă unui risc major şi locuind într-o regiune cu o incidenţa majoră a TB; Populaţia social-vulnerabilă; Contacte apropiate şi de lungă durată; Deţinuţi şi angajaţi ai penitenciarelor, spitalelor şi persoanele fără adăpost; Lucrătorii medicali care îngrijesc de pacienţi expuşi riscului major; Migranţii din zona geografică cu incidenţă majoră a TB; Nou-născuţi, copii şi adolescenţi expuşi contactului cu adulţii în grupul de risc major.

Contacţii cu risc ftizic sporit de îmbolnăvire: Noi născuţi şi copii de până la 5ani, Persoanele HIV infectate, Persoanele infectate cu *M.tuberculosis* recent în ultimii 2 ani; persoane cu TB netratată sau tratată incorect, inclusiv persoane cu rezultatele examenului radiografic compatibile cu TB anterioară.

Persoanele cu următoarele afecţiuni sau cu imunodeficienţă: diabet zaharat, insuficienţă renală cronică, unele afecţiuni hematologice (leucemie şi limfome), unele afecţiuni cancerogene (carcinom al creierului, gâtului sau plămânilor), masa corpului <10% decât masa normală, utilizarea îndelungată a corticosteroizilor, alte tratamente imunodepresive, transplantul de organe, faza finală a infecţiei renale.

Factori de mediu care sporesc riscul de transmitere a *M.tuberculosis*: expunerea la TB în spaţii mici sau închise, ventilare locală sau de sistem nepotrivită, care duce la diluarea sau eliminarea insuficientă a picăturilor infecţioase, circuitul de aer care conţine picături infecţioase, curăţare sau dezinfectare nepotrivită a utilajului şi echipamentului medical, proceduri inadecvate de lucru cu mostrele.

Factori legaţi de pacient care sporesc transmiterea *M.tuberculosis*: sputa pozitivă, cavitate pulmonară sau infiltrat extins al lobului superior, tuse puternică/frecvenţa tusei, nu doresc/nu pot să acopere gura, manevre de expir forţat – cântat, strigat, spută cu volum crescut/vâscozitate scăzută, durata prelungită a simptomelor respiratorii, fără tratament sau cu tratament inadecvat

Test tuberculinic. Testul tuberculinic se recomandă de efectuat la toţi contacţii. Contactii de prioritate majoră sunt examinaţi timp de 7 zile după depistare. Contacţii de prioritate medie timp de 14 zile.

Evaluarea copiilor de vârsta <5 ani: Contacţii de vârsta <5 ani expuse la cazul „TB infecţios" se socot de prioritate majoră; Contacţii de vârsta <5 ani sunt supuşi controlului medical şi examenului radiologic luând în consideraţie rezultatele precedente şi curente al testului tuberculinic sau istoria TB boală în anamneză.

Evaluarea HIV-infectaţilor. HIV-infectaţii se estimează de prioritate majoră. Plus la anamneză, control medical şi test tuberculinic, examenul radiologic se recomandă la toţi aceşti contacţi. Microscopia directă al sputei la BAAR şi cultivarea se recomandă dacă contacţii au simptome sugestive pentru TB boală sau la examenul radiologic au fost depistate modificările patologice, care pot fi cauzate de TB.

Extinderea examinării contacţilor: o rată mare a infecţiei sau TB bolii între contacţi

cu prioritate majoră; evidenţa transmiterii secundare; TB boală la unii contacţi, care au fost socotiţi cu prioritate joasă, infecţia la unii contacţi de vârsta <5 ani, şi contacţii cu virajul tuberculinic.

Controlul contacţilor: Anamneză; Examen radiologic la adulţi; Examen bacteriologic (dacă este cazul) IDR Mantoux 2UT urmat de examen radiologic şi bacteriologic dacă este cazul

14. CONTROLUL INFECŢIEI TUBERCULOASE

14.1. CONTAGIOZITATEA

Contagiozitatea este raportată direct la numărul de bacili tuberculoşi expulzaţi în aer. În general pacienţii suspectaţi de TB pulmonar sau TB al laringelui pot fi consideraţi contagioşi dacă:

1. Tuşesc, urmează proceduri aerosole inhalatorii sau de inducere a tusei, sunt pozitivi la microscopia directă a sputei la bacili acido-alcoolo-rezistenţi (BAAR);
2. Nu primesc tratament sau au început recent terapia antituberculoasă sau au un răspuns clinic sau bacteriologic nesemnificativ la terapie.

Bolnavii cu forme de tuberculoză sensibile la medicamente nu se consideră infecţioşi dacă:

- sunt supuşi unei terapii adecvate;
- prezintă un răspuns clinic la terapia antituberculoasă;
- au 3 frotiuri de spută la BAAR colectate în zile diferite;
- pacienţii cu tuberculoză extrapulmonară sunt de obicei necontagioşi. Cu toate acestea ei pot deveni contagioşi prin eliminările cutanate sau eliminările din abcese care conţin *M.tuberculosis.*

Pacienţii cu tuberculoză trebuie strict supravegheaţi pentru a înregistra răspunsul la terapie. Persistenţa contagiozităţii pacientului este de obicei datorată administrării neregulate a tratamentului sau rezistenţei medicamentoase. Aceste posibilităţi trebuie luate în consideraţie la pacienţii fără răspuns clinic pozitiv în 2-3 săptămâni. La pacienţii cu rezistenţă medicamentoasă, contagiozitatea poate persista de la câteva săptămâni până la câteva luni. Această categorie de pacienţi necesită o monitorizare minuţioasă, iar cei care se află în instituţii trebuie izolaţi fiind verificat gradul lor de contagiozitate.

Izolarea continuă pe parcursul tratamentului este necesară pentru pacienţii cu tuberculoză multirezistentă din cauză că aceşti pacienţi fac eşec terapeutic mai frecvent sau din cauza acutizării stării lor, acest lucru ducând la prelungirea perioadei de contagiozitate.

Tabela 13.1

Factorii de contagiozitate şi necontagiozitate

Factori de contagiozitate	**Factori de necontagiozitate**
TB pulmonar, al laringelui	TB extrapulmonar în majoritatea cazurilor
Cavitate în pulmoni	Nu are cavitate în pulmoni
Tuse sau proceduri de inducere tuse	Nu prezintă tuse sau nu urmează proceduri de inducere tuse
Nu acoperă gura şi nasul când tuşeşte, strănută	Acoperă gura şi nasul când tuşeşte, strănută
Frotiu de spută pozitiv pentru BAAR	Frotiu de spută negativ pentru BAAR
Nu primesc tratament eficient	Primesc tratament corect >2-3 săptămâni cu efect clinic

Ghidurile CDC din a. 2005 pentru controlull TB în spitale şi alte instituţii de sănătate publică au constituit baza pentru toate programele de control al TB în instituţiile medicale. CDC clasifică implementarea strategiei într-o ierarhie ce vizează trei abordări: controlul administrativ, controlul ingineresc, protecţia respiratorie.

Programul de control al infecţiei

1) I nivel de control al infecţiei
- *Controlul Administrativ* - reduce riscul expunerii pacienţilor şi lucrătorilor medicali

2) II-lea nivel de control al infecţiei
- *Controlul Ingineresc*-prevenirea răspândirii şi reducerea concentraţiei nucleolilor aerozolici

3) III-lea nivel de control al infecţiei
- *Protecţia personală cu respirator* - în zonele cu risc sporit de expunere

Toate programele de control al infecţiei trebuie periodic reevaluate pentru riscul de transmitere a infecţiei TB. Instituţiile medico-sanitare vor revedea periodic frecvenţa admiterilor de pacienţi cu TB, eficienţa strategiilor planului de control şi prevenire a răspândirii infecţiei TB (inclusiv diagnosticarea şi izolarea tardivă TB), complianţa lucrătorilor medicali cu efectuarea controlului periodic, numărul de persoane depistate TB infectate, rezultatele supravegherii personalului medical, care a fost în contact cu bolnavi TB.

14.2. CONTROLUL ADMINISTRATIV

Primul şi cel mai important nivel al controlului tuberculozei este preluarea măsurilor administrative pentru a reduce riscul de expunere faţă de persoanele care ar putea avea tuberculoză. Controlul administrativ constă din următoarele activităţi:

- Desemnarea unei persoane responsabile de controlul tuberculozei într-o anumită instituţie;
- Efectuarea unei evaluări a gradului de risc în cadrul instituţiei;
- Crearea şi instituirea unui plan de monitorizare a maladiei, pentru a asigura depistarea imediată, luarea măsurilor de precauţie anaerobe şi tratamentul persoanelor cu suspecţie de tuberculoză sau la care aceasta a fost confirmată;
- Implementarea practicilor eficiente de lucru pentru supravegherea pacienţilor cu tuberculoză suspectată sau confirmată;
- Asigurarea curăţeniei, sterilizării sau dezinfectării echipamentului contaminat;
- Instruirea şi educarea personalului medical referitor la tuberculoză, în special prevenirea, transmiterea şi luarea în cauză a simptoamelor tuberculozei;
- Screening-ul şi evaluarea personalului medical care este expus riscului infectării cu tuberculoză şi care ar putea fi expuşi *M.tuberculosis*;
- Aplicarea principiilor epidemiologice de prevenire a maladiei;
- Utilizarea regulilor de igienă respiratorie şi igienă a tusei;
- Colaborarea între Ministerul Sănătăţii şi centrele medicale locale.

În cadrul serviciilor de ftiziopneumologie, zonele cu risc pentru transmiterea infecţiei tuberculoase sunt prezentate în felul următor:

- **Zonele cu risc foarte înalt**: laboratorul de bacteriologie, serviciul de bronhologie, serviciul de radiologie, serviciile de primire a urgenţelor, secţiile de TB pulmonară, secţia de TB multidrogrezistentă, spaţiile de colectare a sputei, sălile de chirurgie, autopsie
- **Zonele cu risc înalt**: secţiile de chirurgie toracică, secţiile de TB extrapulmonară, secţia de terapie intensivă, serviciile de consult ambulatoriu, serviciile de fizioterapie,

explorări funcţionale respiratorii

- **Zonele cu risc mediu**: laboratorul clinic, farmacia, serviciile administrative, serviciile de întreţinere.

14.3. CONTROLUL MEDIULUI (INGINERESC)

Al doilea nivel al ierarhiei constă în aplicarea controlului mediului (ingineresc) pentru a preveni răspândirea picăturilor infecţioase şi a reduce concentraţia lor în mediul înconjurător. Controlul de bază al mediului constă în verificarea sursei de infecţie utilizând sistemul local de ventilare, diluarea şi eliminarea aerului contaminat prin utilizarea ventilaţiei sistemice, instalarea filtrelor HEPA. Controlul secundar al mediului constă în verificarea curentului de aer pentru a preveni contaminarea aerului în locarurile adiacente sursei.

Mulţi experţi sunt adepţii altor metode inginereşti cum ar fi razele ultraviolete. Dezinfecţia cu raze ultraviolete (UV) este aplicată în cazul suprafeţelor netede şi aerului din încăperi, pentru completarea măsurilor de curăţenie şi a dezinfecţiei chimice. Se vor utiliza doar lămpi destinate dezinfecţiei care pot fi fixe sau mobile cu tuburi de UV între 15-30 W, prevăzute să funcţioneze cu sau fără intervenţia omului (radiaţie indirectă ,ecranată şi fără emisie de ozon în primul caz şi radiaţie directă în cazul al doilea). Tubul de UV trebuie să fie perfect curat înainte de utilizare, spaţiul în care se efectuează dezinfecţia trebuie supus în prealabil unei curăţiri minuţioase, iar temperatura mediului trebuie să fie între 15-30^{0}C şi umiditatea de max 60%. Tubul lămpii se şterge lunar cu alcool. Durata de expunere depinde de gradientul energetic al radiaţiei bactericide şi distanţa dintre sursa de radiere şi suprafaţa tratată, cantitatea de energie necesară pentru distrugerea germenilor.

Pentru dezinfecţia chimică trebuie utilizate dezinfectante cu spectru de acţiune bactericidă (tuberculocidă), virulicidă, fungicidă şi/sau sporicidă. Se recomandă periodic schimbarea produselor dezinfectante pentru a se evita apariţia rezistenţei microorganismelor.

Dispozitivele medicale, obiectele inerte contaminate vor fi supuse sterilizării standardizate prin care sunt eliminate sau distruse microorganismele, inclusiv cele aflate în stare vegetativă. Înainte de sterilizare dispozitivele medicale trebuie curăţate prin metode fizice şi chimice. Dispozitivele medicale care nu pot fi sterilizate din cauza modului de proiectare sau materialul din care sunt construite vor fi supuse dezinfectării adecvate al cărei efect este bactericid, fungicid, virulicid, sporicid.

Toţi pacienţii suspectaţi de MDR TB trebuie îngrijiţi izolat într-o cameră cu ventilare şi presiune negativă până când testele de laborator vor demonstra sensibilitatea micobacteriei la 3 sau mai multe dintre medicamentele antituberculoase standarde. Pacienţii cu MDR TB, în special cei cu microscopie pozitivă, reprezintă o problemă infecţioasă considerabilă şi pot necesita o izolare de durată într-o cameră cu presiune negativă. Pacienţii trebuie se poarte măşti chirurgicale pretutindeni, unde este posibil. Măştile sunt obiecte de unică folosinţă, ele trebuie legate strâns şi schimbate odată la 8 ore sau mai des (odată ce au fost scoase, chiar pentru o perioadă scurtă de timp, ele nu mai pot fi utilizate).

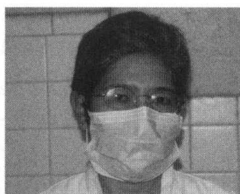


Foto 14.1. Masca chirurgicală.



Respirator de protecţie a respiraţiei

Deplasările prin spital trebuie planificate astfel încât să minimizeze timpul şi distanţa. Numărul vizitatorilor trebuie limitat, iar copiilor cu vârsta de până la 16 ani trebuie să le fie permisă vizita doar cu acordul medicului curant.

14.4. CONTROLUL PROTECŢIEI RESPIRATORII

Primele 2 nivele de control minimizează numărul localurilor în care ar exista posibilitatea de expunere faţă de *M.tuberculosis* reducând, astfel, numărul persoanelor expuse. Aceste nivele reduc de asemenea, dar nu şi elimină, riscul de expunere în unele localuri în care există posibilitatea de expunere. Din cauză că persoanele care intră în aceste localuri ar putea fi expuse *M.tuberculosis,* al 3-lea nivel al ierarhiei constă în utilizarea echipamentului protector în situaţii cu pericol major de expunere. Utilizarea mijloacelor de protecţie respiratorie reduc riscul de expunere al personalului medical faţă de picăturile infecţioase eliminate în aer de un pacient cu tuberculoză. Respiratoarele trebuie se filtreze particule de la 1 până la 5 microni. Pentru personalul care lucrează cu pacienţi cu MDR TB sunt recomandate măşti de protecţie a respiraţiei prevăzute cu filtre de aer pentru particule, cu eficienţă ridicată (HEPA). Un filtru HEPA are o eficienţă de cel puţin 99,97% în îndepărtarea particulelor cu un diametru de 0,3 micrometri. Sunt recomandate respiratoarele N95 (standard american) sau FFP2 (standard CE). Personalul va fi instruit periodic asupra procedurii de folosire a respiratorului şi va fi supus testului de adaptare (test calitativ, bazat pe identificarea gustului amar al bitrexului).

Pentru a reduce riscul de expunere trebuie luate următoarele măsuri :

- ✓ Implementarea unui program de protecţie respiratorie,
- ✓ Instruirea personalului medical referitor la protecţia respiratorie,
- ✓ Instruirea pacienţilor referitor la igiena respiratorie şi igiena tusei.

BIBLIOGRAFIE

1. Abou- Zeid Christiane, 1997. *Induction of a type 1 immune response to a recombinant antigen from M. tuberculosis expressed in M. vaccae.* Infect. Immun. 65(5): 1856-1862
2. Amicosante M., 1995. *Evaluation of a novel tuberculosis complex-specific 34 kDa protein in the serological diagnosis of tuberculosis.* European Respiratory Journal. 1995. 8: 2008
3. Anastasatu. Pneumoftiziologie clinică. Bucureşti, 1981
4. *Andersen P., 1991.* Proteins released from M.tuberculosis during growth. *Infection and Immunity. 59(6):1905*
5. *Andersen P., 1994.* Effective vaccination of mice against M. tuberculosis infection with a soluble mixture of secreted mycobacterial proteins. *Infect. Immun., 62(6): 2536-2544*
6. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Third global report. The WHO/ IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance,1999–2002.* Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/ TB/2004.343)
7. Barcan Florin. Diagnosticul diferenţial în patologia organelor toracice. Bucureşti, 1981
8. Bastian I, Portaels F, eds. *Multidrug-resistant tuberculosis.* London, Kluwer Academic Publishers, 2000
9. Beckman EM, 1994. *Recognition of a lipid antigen by CD1-restricted alpha beta+ T cells.*Nature , 372 (6507): 691-694
10. Beckman EM, 1996. *CD1c restricts responses of mycobacteria-specific T cells. Evidence forantigen presentation by a second member of the human CD1 family.* 1996, J Immunol 157 (7):2795-803
11. Berman, JS. 1996. *Chemotactic activity of mycobacterial lipoarabinomannans for humanblood T lymphocytes in vitro.* Journal of Immunology. 156(10):3825
12. Boesen H., 1995 .*Human T-cell responses to secreted antigen fractions of M.tuberculosis.* Infection and Immunity. 63(4): 1491
13. Bonato V.L, 1998 . *Identification and characterization of protective T-cells in hsp 65 DNA-vaccinated and M. tuberculosis- infected mice.* Infect. Immun. 66(1): 169-175
14. Boom W.H., 1992. *Role of the mononuclear phagocyte as antigen-presenting cell for human gamma delta T cells activated by live M.tuberculosis.* Infect.Immun. 60 :3480-3488
15. Boom WH., 1996. *The role of T-cell subsets in Mycobacterium tuberculosis infection.* Infect Agents Dis 5 (2): 73-81
16. Botnaru V. Semiologia radiologică a toracelui. Chişinău, 2005
17. Brandt L., 1996. *Key epitopes on the ESAT-6 antigen recognized in mice during the recall of protective immunityto M. tuberculosis.* J.Immunol 1996 ; 157 : 3527- 3533
18. Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis în health-care facilities,* 1994, MMWR 1994; 43
19. Chambers M.A., 1997. *Differential responses to challenge with live and dead M. bovis bacillus Calmette- Guerin.* J. Immunol. 1997, 158: 1742-1748
20. Chan J. ,1991. *Lipoarabinomannan, a possible virulence factor involved in persistence ofM. tuberculosis in macrophages.* Infection and Immunity. 59: 1755

21. Cooper A.M., 2000. Transient Loss of Resistance to Pulmonary Tuberculosis p47[phox]Mice. Infect. Immun.68: 1231-1234.

22. Core Curriculum on tuberculosis. What a clinition should know. Fourth edition, 2000. SU Deparment of Health&Human Services CDC Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Divion f Tuberculosis elimination

23. Covalenco I. Ftiziologie. Chişinău, 1993

24. Crofton J. Clinical tuberculosis. Ed. Nacmilian, 1992

25. Crowle A., 1991. *Evidence that vesicles containing living, virulent M.tuberculosis or M.avium in cultured human macrophages are not acidic.* Journal of Immunology. 59(5): 1823

26. Curriculum „Controlul tuberculozei la nivelul asistenţei medicale primare". Ediţia 3. Chişinău, 2007

27. Daniel TM., 2000. *Immunology of tubeculosis* din *Tuberculosis, vol.144, edited by L.B. Reichman* : 187-214).

28. Dannenberg, AM. 1994. *Roles of cytotoxic delayed-type hpersensitivity and macrophage-activating cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis.* Immunobiology. 191(4-5):461

29. Daugelat S., 1995. *Influence of mouse strain and vaccine viability on T-cell responses induced by M. bovis bacillus Calmette- Guerin.* Infect Immun., 63(5): 2033-2040

30. Denis O., 1997. *Induction of cytotoxic T-cell responses against culture filtrate antigens in M.bovis bacillus Calmette-Guerin- infected mice.* Infect. Immun, 65(2): 676-684

31. D'Souza CD., 1997. *An anti-inflammatory role for gamma delta T lymphocytes in acquired immunity toMycobacterium tuberculosis.* J Immunol, 158 (3): 1217-21

32. Dunn P. ,1995. *Virulence.ranking of some M.tuberculosis and M.bovis strain according to their ability to multiply in the lungs, induce lung pathology and cause mortality in mice.* Infection and Immunity. 63:3428

33. Ehlers S. ,1994. . Progress in TB research: Robert Koch's dilemma revisited. Immunology Today. 15: 1

34. Elhay M.J.,1998. *Delayed -type hypersensitivity response to ESAT-6 and MPT64 from M.tuberculosis in the guinea pig.Infect.and* Immun .66(7) :3454-3456

35. Fine P.E.M., 1998. *The effect of heterologous immunity upon the apparent efficacy of (e.g.BCG) vaccines.* Vaccine, 16(20): 1923-1928

36. Fiordalisi M.N., 1998. *Active and passive immunization,* din *Microbiology and microbial infections,* ed. by Topley and Wilson, vol. 3, 1998: 107-119

37. Flyn J.L., 1992. *Major MHC I-restricted T cells are required for resistance to M.tuberculosis infection. Proc Natl Acad Sci* USA.89 : 12013-12017

38. Flynn J.A., 1998. *Effects of aminoguanidine on latent murine tuberculosis. J. Immunol.*160 :1796-1803

39. Flynn J.L., 2001. Tuberculosis: latency and reactivation . Infect. Immun. 69(7): 4195-4201

40. Flynn J.L., *2001.Immunology of tuberculosis.* Annu.Rev. Immunol. 19:93-129

41. Freiden T. *Toman's Tuberculosis: Case Detection, Treatment and Monitoring-Questions and Answers,* 2nd ed. (WHO /HTM/TB/2004.334)

42. Friedland, JS. 1993. *Phagocitosis of M.tuberculosis or particulate stimuli by human monocytic cells induces equivalent moncyte chemotactic protein-1 gene expression.* Cytokine. 5(2):150

43. Fulton SA., 1996. *Interleukin-12 production by human monocytes infected with*

M.tuberculosis: role of phagocytosis. Infection and Immunity, 64(7): 2523-31

44. Ghidul pentru diagnosticul şi tratamentul tuberculozei la copii. Institutul Naţional de cercetare - dezvoltare în sănătate. Bucureşti, 2006

45. Gomez M., 2000. *Identification of secreted proteins of Mycobacterium tuberculosis by a bioinformatic approach.* Infection and Immunity, 68(4): 2323- 2327

46. Grange J.M., 1990. *The mycobacteria,* din *Principles of bacteriology, virology and immunity.ed by* Topley and Wilson, vol. 2: 73-103

47. Grange J.M., 1998, The Mycobacteria, din *Microbiology and microbial infections,* Topley and Wilson, vol.2

48. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, WHO, Geneva, 2006

49. Harboe M. ,1996. *Evidence for occurence of the ESAT-6 protein in Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis and for its absence in Mycobacterium bovis BCG.* Infection &Immunity. 64(1):16

50. Harth G., 1997. *High level heterologous expression and secretion in rapidly growing nonpathogenic mycobacteria of four major M. tuberculosis extracellular proteins considered to be leading vaccine candidates and drug targets,* Infect. Immun, 65(6): 2321-2328

51. Havlir D.V.,1991. *Human immune response to M.tuberculosis antigens.* Infect. Immun. 59 :665-670

52. Hingley - Wilson, 2000, *The immunobiology of the mycobacterial infected macrophage,* Mod.Asp. Immunobiol. 1(3), 96- 101

53. Hoft D.F, 1998. *BCG vaccination enhances human γδ T cell responsiveness to mycobacteria suggestive of a memory-like phenotype.* J. Immunol. 161(2): 1045-1054

54. Horwitz M.A., 1995. *Protective immunity against tuberculosis induced by vaccination with major extracellular proteins of M. tuberculosis.* Proc Natl Acad Sci USA, 92(5): 1530-1534

55. http://medarticle.moslek.ru/articles/42433.htm

56. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. A Tuberculosis Guide for Specialist Physician., Paris, 2004

57. Kaufmann S.H., 1993, *Immunity to intracellular bacteria,* in *Fundamental immunology,* Ed. By WE. Paul, Raven Press,: 1252-1287

58. Kithiganahalli N.B., 1995. Alveolar macrophages as accessory cells for human y/5 T cells activated by *Mycobacterium tuberculosis.,* 154 (11): 5959-68

59. *Laboratory services in tuberculosis control. Parts I, II and III.* Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO/TB/98.258).

60. Lalvani A., 1998. *Human cytolitic and IFN-ysecreting CD8+ LT specific for M. tuberculosis.*Proc Natl Acad Sci USA, 95(1): 270-275

61. Laochumroonvorapong, P. 1996. *H2O2 induces monocyte apoptosis and reduces viability of M.avium-M.intracellulare.* Infection and Immuniy.64: 452

62. Li B., 1996. *Disease-specific changes in gammadelta T cell repertoire and function in patients with pulmonary tuberculosis.* J Immunol, 157 (9): 4222-29

63. Liliana Padureanu, Carmen Cozmei , Adriana Sorete-Arbore, Doina Gramada, Silvia Arama, Traian Mihaescu, Eugen Carasevici. //Flow-cytometric analysis of specific-proliferation in tuberculosis using the CFSE dye dilution. Technique. The Journal of preventive medicine. 2003; 11 (1): 67-74

64. Liliana Padureanu, Carmen Cozmei, E. Carasevici. Imunopatologia infecţiei tuberculoase. Laboratorul de Imunologie si Genetica - Spitalul Universitar "Sf. Spiridon", Iaşi Disciplina de Imunologie - Facultatea de Medicină, UMF Iaşi Institutul de Sănătate Publică, Iaşi. 2003

65. Lin Y.,1996. *Absence of a prominent Th2 cytokine response in human tuberculosis.* Infection and Immunity, 64(4): 1351-6

66. Lyons J., 1990. *Expression of M. tuberculosis and M. leprae protein by Vaccinia virus.* Infect. Immun, 58(12): 4089-4098

67. *Management of tuberculosis: training for health facility staff* [modules a–k]. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/2003.314a–314k).

68. Managementul cazurilor de tuberculoză multidrog rezistentă (TB MDR)./ Implementarea Strategiei DOTS de control al tuberculozei în România. România, 2005

69. Mazzaccaro RJ, 1996. *Major histocompatibility class I presentation of soluble antigen facilitated by Mycobacterium tuberculosis infection.* Proc Natl Acad Sci U S A , 93 (21):11786-791

70. *McDonough K.A., 1993.* Pathogenesis of tuberculosis: interactions of M.tuberculosis within macrophages. *Infection and Immunity. 61: 2763*

71. Mendez-Samperio P., 1995. *Specificity of T cells in human resistance to Mycobacterium tuberculosis infection.* Cellular Immunology. 162(2): 194

72. Mihăescu Traian. Pneumoftiziologie, Edit DAN, Iaşi, 1999

73. Munk ME., 1996. *Functions of T-cell subsets and cytokines in mycobacterial infections.* Eur Respir J Suppl. 20: 668-75

74. Mustafa A.S., 1998. *Comparison of' antigen-specific T-cell responses of tuberculosis pacient using complex or single antigens of M.tuberculosis.* Scand.J.Immunol. 48(5):535-543

75. Nadia Ait-Khaled and Donald A. Enarson. Tuberculosis. A Manual for Medical Students. WHO, Geneva, 2003

76. Oettinger T., 1995 *Mapping of the delayed-type hypersensitivity-inducing epitope of secreted protein MMMPT64 from M.tuberculosis.* Infect.Immun. 63(12) :4613-4618

77. Ordin №180 din 08.05.2007. "Cu privire la optimizarea activităţilor de control şi profilaxie a tuberculozei în Republica Moldova"

78. Orme IM., 1993. *T cell response to Mycobacterium tuberculosis,* J Infect Dis., 167 (6): **1481**-97

79. Pal P.G., 1992. *Immunization with extracellular proteins of M. tuberculosis induces cell-mediated immune responses and substantial protective immunity in a guinea pig model of pulmonary tuberculosis.* Infect. Immun., 60(11): 4781-4792

80. Panghea P., Bercea O. Tuberculoza: diagnostic, tratament, profilaxie. Editura Muntenia, 1996